Aus der Abteilung Präventive Gynäkologie und Familienplanung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. A. König
der Frauenklinik der Universität Tübingen

Zytologische Differentialdiagnose des Endometriumkarzinoms mit Feulgenreaktion und Karyophotometrie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Peter Erich Hermann
aus Heidenheim

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547617_0019

Aus der Abteilung Präventive Gynäkologie und Familienplanung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. A. König
der Frauenklinik der Universität Tübingen

Zytologische Differentialdiagnose des Endometriumkarzinoms mit Feulgenreaktion und Karyophotometrie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Peter Erich Hermann
aus Heidenheim

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. P. A. König
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. F. Bachmann

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern und Coja.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	**EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG**	
1.1	Epidemiologie und Klinik des Endometriumkarzinoms	4
1.2	Problematik einer Vorsorge bei Endometriumkarzinom	6
1.3	Eigene Fragestellung zur Verbesserung der Diagnostik bei Endometriumkarzinom	11
2.	**METHODIK**	
2.1	Feulgenreaktion	13
2.2	Fluoreszenzkaryophotometrie	15
2.3	Färbeverfahren	19
2.4	Meßanordnung	20
2.5	Material	
2.5.1	Versuche mit zytologischen Portio - Routineabstrichen	23
2.5.2	Ausgewertetes Material	25
2.6	Auswertung	
2.6.1	Automatische Auswertung	26
2.6.2	Definition der DNS - Verteilungsmuster	30
3.	**FALLDARSTELLUNG**	31
4.	**DISKUSSION DER ERGEBNISSE**	
4.1	Synoptische Darstellung aller Fälle	72
4.2	Literaturauswertung und Vergleich	76
4.3	Auswertung	92
5.	**ZUSAMMENFASSUNG**	98
6.	**LITRERATURVERZEICHNIS**	99

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1 EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Das Endometriumkarzinom hat in den letzten fünf Jahrzehnten unter den gynäkologischen malignen Neoplasien durch Häufigkeitszunahme an Bedeutung gewonnen. Ob es sich hierbei tatsächlich um eine absolute Zunahme handelt, oder ob vorwiegend die erhöhte Lebenserwartung und Überalterung eine Rolle spielt, ist zu diskutieren. Der absolute Anteil postmenopausaler Frauen an der Gesamtbevölkerung hat zugenommen. Korrigiert man die Statistiken hinsichtlich Alter und Altershäufigkeit der Erkrankung, so ist nach SHERMAN 1978 jedoch keine Erhöhung der Inzidenzrate zu beobachten.

In den vergangenen 30 Jahren hat eine bemerkenswerte Abnahme der Todesfälle an Zervixkarzinom stattgefunden. Dies ist auch durch die Möglichkeiten der Frühdiagnose der Vor- und Frühstadien bedingt.
Die Umschichtung des Inzidenzverhältnisses zwischen Endometriumkarzinom und Zervixkarzinom zeigt folgende Zusammenstellung nach HELD 1969 und 1973 und anderen Autoren:

1930	HINSELMANN	1 : 14.8
1922-1952	HUBER/Kiel	1 : 6.5
1923-1949	SCHÖMIG u.a.	1 : 3.6
1935-1955	HELD/Zürich	1 : 2.9
1940-1947	HELD/St.Gallen	1 : 2.5
1947	DORN und CUTLER/USA	1 : 2.5
1957-1965	KAISER/München	1 : 3.5
1961-1970	HELD/Zürich	1 : 1.6
	davon 1967-1970	1 : 1.3
1978	KÖNIG/Tübingen	1 : 1.3

Der Häufigkeitgipfel bei etwa 59 Jahren (KAISER 1967) für das Auftreten des Endometriumkarzinoms hat sich nach HELD 1973 seit 1930 nicht wesentlich verändert.

Der Kampf gegen das Zervixkarzinom war im wesentlichen aus vier Gründen erfolgreich.

1. Ein effektives Screening-Verfahren konnte entwickelt werden und fand eine weite Verbreitung.

2. Vorstufen des invasiven Karzinoms der Zervix konnten identifiziert werden.

3. Verschiedene therapeutische Möglichkeiten wurden entwickelt, mit denen bereits die Vorstufen behandelt werden können.

4. Es gelang, eine Risikogruppe für das Zervixkarzinom zu beschreiben.

Für das Endometriumkarzinom gibt es noch kein gleichartig effektives Management einer Frühdiagnose von Vor- und Frühstadien.

1. Die verschiedenen bisher entwickelten Verfahren zur Materialentnahme aus dem Corpus uteri sind nur in Einzelfällen schmerzlos anwendbar.

2. Vorstufen eines Endometrium-Karzinoms sind nur schwer erfassbar und differenzierbar.

3. Die Therapie bleibt auf Abrasio und Hysterektomie beschränkt.

4. Allerdings gelingt es, eine umschriebene Risikogruppe abzugrenzen, die möglichst auch den belastenderen frühdiagnostischen Verfahren vor Auftreten einer Karzinom-Symptomaktik zuzuführen sind. Hierzu zählen Patientinnen mit keinen oder wenigen Schwangerschaften, Spätmenopause, Adipositas, Hypertonie und Diabetes.

1.2 PROBLEMATIK DER VORSORGE BEI ENDOMETRIUMKARZINOM

Das routinemäßige zytologische Screening mit Abstrichentnahme aus dem CK-Kanal ist bei der Entdeckung des Endometriumkarzinoms und besonders dessen Präkursoren wenig effektiv.

Die Ursachen liegen

1. in den degenerativen Veränderungen, denen die Zellen bei der Desquamation (autolytische u.a.) und auf ihrem Weg vom Cavum uteri zur Portio unterliegen, sowie

2. in der Inkonstanz des Auftretens von Endometriumzellen bei bestimmten Veränderungen des Endometriums.

Physiologisch ist der Befund von Endometriumzellen im Zervikalkanal zur Zeit der Menstruation und bis zum 12. Zyklustag. Ferner treten sie in der Post-partum- oder Post-abortum-Phase auf, sowie bei Verwendung von hormonellen Ovulationshemmern und Intrauterinpessaren. Verdächtig und kontrollbedürftig ist das Vorhandensein pathologischer und normaler Endometriumzellen im Vaginal-, Portio- oder Endozervikalabstrich in der zweiten Zyklushälfte und in der Postmenopause. SCHRAGE 1976 teilt mit, daß die Ursachen einer Postmenopausenblutung zu 51% benigne Veränderungen, zu 25% ein Kollumkarzinom und zu 23% ein Endometriumkarzinom sind. Nur bei 60-65 % aller Endometriumkarzinome zeigen sich in den Abstrichen von Ekto- und Endozervix Tumorzellen. HELD 1973 fand 35% falsch-negative Abstriche bei verifiziertem Endometriumkarzinom.

Nach REAGAN 1980 findet man bei 10% postmenopausalen Endometriumkarzinompatientinnen ausschließlich normale Endometriumzellen im Zervixaspirat.

Die Interpretation von Endometriumzellen ist stark eingeschränkt durch die Tatsache, daß die Zellen umso ausgeprägtere degenerative Veränderungen zeigen, je tiefer im Genitaltrakt die Probe entnommen worden ist. Auch der physiologischen Abschilferung von Endometriumzellen während der Menstruation gehen Ischämie und Autolyse infolge enzymatischer Prozesse voraus. Diese Autolyse, die alle Zellkompartimente betrifft, schreitet im Verlauf der Wanderung nach unten fort. Weitere destruktive Faktoren sind die Änderung des pH-Wertes und die Keimbesiedelung der Vagina. Die biologische Struktur der Endometriumzellen macht sie anfälliger gegenüber solchen degenerativ wirkenden Einflüssen, als dies bei Plattenepithelien der Fall ist. Infektionen, Hyperplasien und maligne Veränderungen beschleunigen ischämische Prozesse der Endometriumoberfläche .

Die Diffentialzytologie der Vorstufen des Endometriumkarzinoms ist auch erfahrenen Untersuchern meist nicht möglich. Histologisch können folgende fakultative und obligate Präkursoren des Endometriumkarzinoms unterschieden werden (in Klammern jeweils die Wahrscheinlichkeit, daß die Veränderung in ein invasives Endometriumkarzinom übergeht, nach WENTZ 1974):

- adenomatöse Hyperplasie (26,7%)
- atypische adenomatöse Hyperplasie (81.8%)
- Adenokarzinoma in situ des Endometriums (100%)

SHERMAN und BROWN 1979 verfolgten 235 Patientinnen über einen Zeitraum von 10 Jahren mit Hilfe histologischer Nachuntersuchungen. Von den Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie und atypischer adenomatöser Hyperplasie entwickelten 80% eine schwerwiegendere Veränderung als bei der Erstuntersuchung, 38% ein invasives Endometriumkarzinom. Nur bei 18% verbesserte sich der Schweregrad der histologischen Diagnose bei einer Nachuntersuchung. Umgekehrt hatten 72% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom adenomatöse oder atypische adenomatöse Hyperplasien in der Anamnese. Diese echten Präkursoren erfordern zuverlässige diagnostische Kriterien vor eingreifender Therapie. Zahlenmäßig haben dies Fälle in der Klinik und Praxis kein allzu großes Gewicht. Für ein individuelles Schicksal jedoch ist die Lösung dieses Problems von existentieller Bedeutung.

Die Schwere der histologischen Charakterisierungen einer Veränderung des Endometriums kann in ein und demselben Gewebe erheblich variieren. Die Karzinogenese im Endometrium ist als ein kontinuierlicher Prozess anzusehen (**Abb. 1**). Die besondere Problematik ergibt sich in der Abgrenzung schwerer dysplastischer Veränderungen von einem bereits malignen Geschehen.

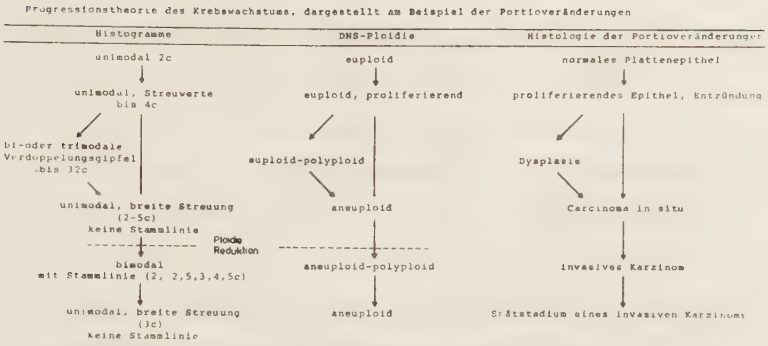


Abb. 1

(Schema verändert nach BÖHM und SANDRITTER 1976)

Die zytologische Entdeckungsrate des Endometriumkarzinoms betrug nach einer Zusammenstellung von 40 Arbeiten aus der Literatur durch SOOST 1980 bei Entnahme

von der Portio im Mittel	61.7 %
aus dem hinteren Scheidengewölbe	68.5 %
durch intrauterine Bürstenentnahme	85.6 %
durch intrauterine Aspiration	89.2 %
mit dem Gravelee-Jet-washer	92.2 %

In einer neueren Arbeit berichten ANASTASIADIS et al. 1981 über eine erzielte Treffsicherheit hinsichtlich des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen von etwa 93%. Sie arbeiteten mit der intrauterinen Aspirationsmethode.

Durch seine anatomisch schlecht zugängliche Lage erfordert das Endometriumkarzinom einen großen Aufwand an Technik, Zeit und Erfahrung. Für eine ausreichend sichere Diagnostik ist letztlich immer noch ein operativer Eingriff Voraussetzung und somit war bisher ein Screening unmöglich.

Das Problem ist die Materialgewinnung. Viele Methoden wurden entwickelt, die in der Anwendung dann unbefriedigend sind, wenn sie eine Dilatation des Zervikalkanals erfordern:

- Untersuchung von Routineabstrichen von Portio und Zervix auf Endometriumzellen
- Untersuchung von Menstrualdetritus
- Entnahmen aus dem Cavum uteri
  a) Saugbiopsie
  b) Aspirationsmethoden (Jet wash nach Gravelee, Vabra aspirator)
  c) Bürstenmethode Mi Mark
  d) Pistolet nach Wyss
  e) Abrasio

Für ein Screenig an primär asymptomatischen Frauen erwiesen sie sich als zu unsicher oder zu aufwendig. Bei einer Screenig-Untersuchung ist stets das Risiko einer iatrogenen Schädigung der gesunden Patientinnen gegen das der potentiell nicht diagnostizierten Erkrankung abzuwägen. Die notwendige Therapie muß gut von einer möglicherweise unnötigen, für die Patientin belastenden Behandlung abgegrenzt werden. Dies gilt insbesondere für das Kollektiv der alten und der sehr jungen Frauen. Bei Massenuntersuchungen ist zudem die Kosten/Nutzen-Relation in einer Zeit der Einmal-Instrumente zu beachten.

1.3 EIGENE FRAGESTELLUNG ZUR VERBESSERUNG DER DIAGNOSTIK DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Wünschenswert wäre eine Methode, die auch bei ambulanter intrauteriner Materialgewinnung oder an dem degenerierten Material von Entnahmestellen außerhalb des Cavum uteri neben der zytologischen Beurteilung weitere Kriterien zur Diagnose und Differentialdiagnose des Endometriumkarzinoms und seiner Präkursoren liefern könnte.
Vorstehend wurden die Schwierigkeiten der Diagnose dieses relativ zum Zervixkarzinom immer häufigeren Tumors dargestellt. Einer Vorsorgeuntersuchung sollten folgende klinischen Risikogruppen von Patientinnen unterzogen werden:

1. Frauen mit normalen oder veränderten Endometriumzellen in Routineabstrichen
   a. in der 2.Zyklushälfte
   b. bei Alter über 40
   c. in der Postmenopause
2. Frauen mit Spätmenopause
3. Frauen mit Adipositas
4. Frauen mit Hypertonus
5. Frauen mit Diabetes mellitus

Aus der Schwierigkeit, die einmal durch den zytologischen Abstrich gewonnen Endometriumzellen hinsichtlich ihrer Dignität zu differenzieren, ergibt sich der Wunsch nach weiteren Kriterien.

Benötigt werden Methoden, die im Einzelfall abklären können, ob es sich dabei um reversible, benigne Veränderungen des Endometriums handelt, oder aber um irreversible, zum Karzinom führende Dysplasien. Zur Differenzierung diese Problems scheint nach bisherigen Untersuchungen die DNS-Karyophotometrie besonders geeignet zu sein.

Über die obengenannte Fragestellung hinaus sollen die karyophotometrischen Charakteristika der Präkursoren des Endometriumkarzinoms sowie der verschiedenen Differenzierungsgrade des manifesten Endometriumkarzinoms untersucht werden.

Aus der Sicht der praktischen Anwendung werden untersucht,

1. die untersuchungstechnische Präparation eines zytologischen Zervixabstrichs in hinreichend kurzer Zeit zur Erzielung einzelzellphotometrischer Ergebnisse,

2. die Differentialdiagnose zu möglichst frühem Zeitpunkt zwischen benigner und maligner Veränderung der Endometriumzellen,

3. die Differentialdiagnose der Präkursoren des Endometriumkarzinoms mit karyophotometrischen Methoden zur Prognose der Dysplasien.

2. METHODIK

2.1 FEULGENREAKTION

Die von FEULGEN 1924 erstmals beschriebene Reaktion zur quantitativ-elektiven Darstellung der Thymonukleinsäure gilt als eine der wichtigsten Farbreaktionen zur quantitativen Erfassung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) mittels zytophotometrischer Methoden.

HUGO SCHIFF entfärbte 1867 Fuchsin mit einem Überschuß an schwefliger Säure und beobachtete nach Zugabe von Aldehyden eine blau-rote Färbung.

Das Prinzip der Feulgen-Reaktion beruht darauf, daß fuchsinschweflige Säure (Schiff´sches Reagenz) mit je zwei Aldehydgruppen, die einen Abstand von wenigstens 10 Å haben müssen, eine rot gefärbte Verbindung eingeht.

Die DNS ist treppenförmig aufgebaut. Das Grundgerüst läßt sich wie folgt darstellen:

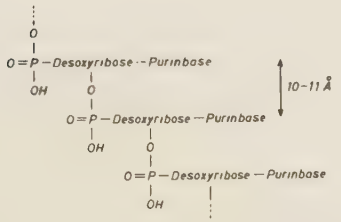


Abb.2

Von diesem Grundgerüst läßt sich durch saure Hydrolyse die Purinbase abspalten, wobei freie Aldehydgruppen im Abstand von 10.2 Å entstehen. Es liegt jetzt eine Apurinsäure vor. An diese Treppe lagern sich durch Behandlung mit Schiff´schem Reagenz die Farbmoleküle an.

Als Schiff´sches Reagenz dient in der vorliegenden Arbeit Akriflavin, ein basischer Akridinfarbstoff mit zwei primären Aminogruppen. An Ribonukleinsäure (RNS) kann wegen anderer geometrischer Molekülverhältnisse eine Farbanlagerung nicht erfolgen.

2.2 FLUORESZENZKARYOPHOTOMETRIE

Nach VENDRELEY und VENDRELEY 1949 sowie nach MANDEL 1950 ist in normalen menschlichen und tierischen nicht stimulierten Körperzellen die DNS-Menge konstant.

Unter diesem Gesichtspunkt sind Abweichungen vom normalen DNS - Gehalt für die Differenzierung von gutartigen oder bösartigen Tumorzellen als Ausdruck eines autonomen Verhaltens von besonderem Interesse. Diese Abweichnungen wurden bei den verschiedensten malignen Neoplasien derart konstant angetroffen, daß sie als relativ spezifisches Kriterium für malignes Wachstum angesehen werden können (WAGNER, RICHARDS, TERNER 1967). Zytophotometrische Messungen weisen für maligne Tumoren oft sowohl einen erhöhten DNS - Gehalt, als auch bestimmte auffällige DNS - Verteilungsmuster nach (SANDRITTER 1966).

Bei weitem ist die Absorptionszytophotometrie die gebräuchlichste Methode zur DNS-Bestimmung. Dabei gibt es verschiedene Verfahren, die aufgezählt, aber nicht weiter erläuterert werden sollen:

- plug-Methode
- 2-Wellenlängen-Methode nach ORNSTEIN und PATAU (1952)
- Scanning-Abtastung nach DEELY (1955)
- mit dem Zeiss UMSP I
- mit dem Vickers-Gerät M85

Die Absorptionszytophotometrie ist zeitraubend und technisch aufwendig.

Dagegen erlaubt die Emmissions-Karyophotometrie theoretisch eine Bestimmung im Bereich von Millisekunden. Die DNS - Verteilung im Zellkern muß nicht beachtet werden, da die zu messenden Objekte in allen Phasen des mitotischen Zyklus selbst Lichtquellen darstellen. Zur Standardisierung der gemessenen relativen DNS - Werte sollen jeweils eindeutig benigne Zellkerne zur Bestimmung des inneren diploiden 2c - Gipfels mitgeführt und mitgemessen werden.

In der vorliegenden Arbeit dienten angereicherte Leukozytenabstriche als Referenz, sowie falls ausreichend vorhanden, Leukozyten im Untersuchungspräparat selber. Es muß dabei bedacht werden, daß es sich bei den Leukozytenkernen um kondensierte Kerne handelt, die einen Messfehler von 1o - 15 % verursachen (SPRENGER, BÖHM u.a. 1970, HALE und COOPER 1971). WAGNER 1967 und WAGNER 1968 bewertet Endometriumzellen solange als diploid, als ihre Meßwerte nicht mehr als 120 % der Lymphozytenmeßwerte betragen. Ähnlich setzen ATKINS und RICHARDS 1959 (zit. nach WAGNER, RICHART, TERNER 1968) die Grenze bei 110 % des Leukozyten- und Fibroblastenstandards.

In Anlehnung an SPRENGER, VOLK, MICHAELIS 1974 wird in der vorliegenden Arbeit ein Zellkern-DNS-Gehalt als euploid oder polyploid bezeichnet, wenn er im Bereich von 120% des Mittelwertes der diploiden Eichpopulation $\pm$25 % oder seiner Vielfachen $\pm$25 % liegt. Alle außerhalb dieses Bereichs liegenden Zellen werden als aneuploid bezeichnet.

Es gibt zwei kritische Punkte , die die quantitative Anwendung der Fluoreszenzmessung erschweren:

Zum einen die zeitliche Instabilität der Fluoreszenz (Fading) und zum anderen die nicht lineare, sondern exponentielle Beziehung zwischen Fluoreszenzstärke und Farbstoffkonzentration (BÖHM, SPRENGER, SANDRITTER 1968). Fading kann durch die kurze Anregungszeit von 250 ms und das Einstellen unter Phasenkontrast und langwelligem Niedervoltlicht beherrscht werden. Nach BÖHM 1968 ist die zweite genannte Fehlerquelle dann nicht gravierend, wenn sich die Fluoreszenzstärken der zu vergleichenden Emitter nicht zu sehr unterscheiden. Ein gewisser Fehler beim Vergleich Leukozyten/Endometriumzellen ist hier zu erwarten.

SANDRITTER, BERTHA, LOBEL 1963 fanden, daß die Feulgenfärbung bis zu 10 % Schwankungsbereite der Färbungsintensität bei aufeinanderfolgenden Färbungen an Zellmaterial derselben Herkunft aufwies. Deshalb muß bei jedem Färbevorgang ein eigener Standard mitgeführt werden. Wird dieselbe Zellpopulation verwendet, so lassen sich die genannten Schwankungen durch Vergleich der jeweiligen Standard - 2c-Gipfel ausgleichen.

Die Hauptmasse der gemessenen DNS - Äquivalente einer Zellpopulation fällt jeweils in einen umschriebenen Bereich, der der Stammlinie des jeweiligen Tumors entspricht. Der Stammlinienbereich umfaßt willkürlich alle Werte, die 2o % über oder unter dem Häufigkeitsmaximum der Verteilungskurve liegen. In dieser begrenzten Zellgruppe wird der mittlere relative DNS - Wert errechnet (FISCHER, GOLOB, HOLZNER 1966).

Fluoreszenz, die nicht von DNS - gebundenem Farbstoff stammt, wird als unspezifische Hintergrundfluoreszenz bezeichnet. Die Eigenfluoreszenz des Präparates (z.B. Tumordiathese beim Endometriumkarzinom), des einbettenden Mediums, des Deckglases, des Immersionsöls, des Objektivs oder des Sperrfilters kann dafür die Ursache sein. Zu einem geringen Grad können auch anregende Lichtstrahlen das Sperrfilter passieren. BÖHM und SPRENGER 1968 fanden bei ihren meßtechnisch idealen Objekten Hintergrundfluoreszenzen im Bereich von 1 - 4 % der Gesamtfluoreszenz. Diese Werte wurden jeweils von der Lichtstärke des gerade gemessenen Kerns subtrahiert. Die vorliegende Arbeit hat am Endometrium materialbedingt mit wesentlich höherer Hintergrundfluoreszenz zu rechnen, besonders bei Vorliegen einer Tumordiathese.

2.3 FÄRBEVERFAHREN

Die entweder mit der von BÖHM 1978 angegebenen Mischfixierung, oder aber mit Merckofix-Spray fixierten Abstriche wurden lichtgeschützt im Kühlschrank aufbewahrt. Die Papanicolaou-Färbung fand im zytologischen Routinelabor statt. Alle Präparate wurden mikroskopisch durchgesehen. Mehrere Methoden zur Kennzeichnung der interessierenden Kerne wurden versucht: mit Farbstiften, durch Objektive mit eingebautem Ritzstift, oder Ablesen der Koordinaten am Kreuztisch des Mikroskops. Als brauchbar erwies sich der OBJEKTFINDER (Fa. Carl Zeiss) mit mikroskopisch fein eingeätztem Koordinatensystem.

Behandlung der Präparate:

1. Ablösen des Deckgläschens in Xylol über 3-5 Tage, je nach Alter.
2. Entfärben der Präparate in absteigender Alkoholreihe (100% 10min, gute Spülung, 70% 10min, Wässern in aqua dest 10min).
3. Feulgen-Hydrolyse: 60min 4n HCL im kontrollierten Wasserbad bei 28°C.
   Unterbrechung durch kurzes Spülen in aqua dest.
4. Färbung mit Akriflavin, 60min unter 2-3 maligem Schwenken (kühl aufbewahrter Farbstoff muß auf Zimmertemperatur gebracht werden).
5. 6 mal 5 min in täglich frisch angesetztem SO_2-Wasser spülen.
6. Aqua dest 10min.
7. Aufsteigende Alkoholreihe (70%, 90%, 100% jew. 5 bis 10 min) zur Dehydrierung..
8. Xylol - Bad für wenigstens 5 min, längstens einige Stunden.
9. Eindecken mit nicht fluoreszierendem Cargille-Oil (Brechungsindex n=1.54, Fa.Nordwald,Hamburg) und Deckglas. Umranden des Deckglases mit handelsüblichem Nagellack zum luftdichten Verschluß.
10. Aufbewahrung im Kühlschrank in Dunkelheit.

2.4 FLUORESZENZKARYOPHOTOMETRISCHE MESSANORDNUNG

1. Geräteanordnung

Für die fluoreszenzkaryophotometrischen Messungen zur Bestimmung der Gesamt-DNS-Menge einzelner Zellkerne wurde das "Mikroskop-Photometer mit Variabler Messblende" (MPV) der Fa. Leitz, Wetzlar, eingesetzt. Es erlaubt sowohl verzögerte, als auch simultane Beleuchtung mit Durchlicht und Auflicht (BÖHM 1970).

Als anregende Lichtquelle diente ein Xenon-Brenner XBO 150 W (Fa. Osram, Berlin). Der Xenon-Brenner wurde über einen Spannungskonstanthalter Typ EMK Vx (Fa. Dominit) und ein Gleichrichter-Vorschaltgerät Typ Vx 150 f-2 b-L mit eingebautem Zündgerät (Fa.Siemens, Erlangen) aus dem Stromnetzt versorgt.

Aufgesucht, mittels variabler Messblende eingegrenzt und gemessen wurde über ein Ölimmersionsobjektiv PvFL n 70x, einen Wärmeschutzfilter, eine Erreger - Filter - Kombination Bg12 5mm/Bg38 5mm (Fa. Schott, Mainz), und einen 50% - Teilerspiegel. Ein Sperrfilter mit Spektralkante 570 nm absorbierte unerwünschtes, von Linsen und Deckglas reflektiertes,kurzwelliges Erregerlicht.

Die Messung erfolgte mit einer S-20 - Photokathode, Typ 9958 A. Sie war an eine Kurzzeitmeßeinrichtung mit Digitalwandler und Ausdrucker angeschlossen (Verzögerungszeit 200 ms, Verstärkung 20, Anzeigebereich 5000).

2. Messung

Vor Beginn jeder Messreihe wurde (nach Stabilisierung des Xenon-Brenners) mit Hilfe eines 2 mm dicken, nicht ausbleichenden Uranylglasplättchens G 21 (Fa.Schott, Mainz), die Messeinrichtung über 12 Messungen geeicht.

Um die Fluoreszenzausbleichung (Fading) auf ein Minimum zu reduzieren, wurden die Meßobjekte in einem niedervoltversorgten Phasenkontrastsystem mit Filter OG 570 nach Heine identifiziert und zentriert. Mit Hilfe der variablen Meßblendeneinrichtung am Leitz-MPV war es möglich, den Blendenverschluß genau auf die Größe jeden Zellkerns einzustellen, so daß einmal die Kernfluoreszenz und in der anschließenden Leerwerterfassung mit gleicher Blendenöffnung die unspezifische Hintergrundfluoreszenz registriert wurde. Durch Subtraktion der Hintergrunds- von der Kernfluoreszenz ergab sich der endgültige Meßwert. Die Messung wurde nach dem von BÖHM 1968 , angegebenen Verfahren ausgelöst. Die Expositionszeit der Auflicht-Anregung wurde auf 250 ms mittels Photoverschluß begrenzt. Fading während der Messung ist so praktisch zu vernachlässigen.

3. Schwierigkeiten

Der Meßraum muß verdunkelt sein, um fremdlichtbedingte Fehlmessungen zu vermeiden. Jeder unbeabsichtigte Lichteinfall beeinflußte die Anzeige merklich. Unnötige Lichtexposition während der Lagerungs-und Bearbeitungszeit führt generell zu vermeidbarem Fading auf den betroffenen Objektträgern.Doppelbelichtung eines Kernes muß vermieden werden.

Eine exakte Kontrolle der Leistung des Brenners ist notwendig. Schwankungen im Stromnetz führen sonst zu einer Verwischung der Konturen der DNS-Histogramme. Auf Störfaktoren im optischen System (z.B.Staub) muß streng geachtet werden.

2.5 MATERIAL

2.5.1 Versuch mit zytologischen Portio-Routineabstrichen

Um ein verläßliches zusätzliches Kriterium zur Beurteilung der meist degenerativ veränderten Endometriumzellen im Papanicolaou-Präparat von der Zervix uteri zu gewinnen, wurden zunächst aus dem Routineaufkommen des zytologischen Labors pathologische Ekto- und Endozervixabstriche mit Endometriumzellen ausgewählt. Davon wurden 22 Fälle gemessen. Die meist spärlich vorhandenen, häufig in Clustern liegenden Endometriumzellen wurden mit Hilfe des OBJEKTFINDER markiert, dann das Präparat nach Feulgen mit Akriflavin umgefärbt. Bei einzelnen Präparaten war zur Ablösung des Deckglases eine mehr als 8-tägige Xylol - Behandlung notwendig. Es erwies sich dann als außerordentlich schwierig, in den Randbezirken der Endometriumzell-Cluster einzeln liegende meßbare Kerne zu finden. Bei den sehr kleinen Kernen war das Verhältnis Kernfläche zu miterfaßter Umgebung so ungünstig, daß bei Vorliegen einer Tumordiathese keine verläßliche Eleminierung dieser Fluoreszenz möglich war.

Die Messung von Endometriumzellen an 22 Zervixabstrichen ergab keine verwertbaren Histogramme. Nur in dem kleinen Teil der Fälle, in dem viele und einzeln liegende Endometriumzellen vorzufinden waren, konnten beurteilbare Ergebnisse erzielt werden.

Nach diesen Ergebnissen wurde die Thematik dieser Arbeit insofern eingeschränkt, als zunächst einmal an gutem Zellmaterial von frischoperierten Uteri die fluoreszenzkaryophotometrischen Charakteristika der praekanzerösen und kanzerösen Veränderungen der Endometriumzellkerne untersucht werden sollten. Es handelt sich hierbei um Zellmaterial, wie es die intrauterine Gewebsentnahme mittels verschiedener zytologischer Methoden oder die Abrasio liefern.

Anmerkung

Es sei darauf hingewiesen, daß konstant verlässliche Messungen nur dann zu erwarten sind, wenn die Methodik in dem jeweiligen Labor laufend angewandt wird. Nur dann dürften die Geräte in dem erforderlichen Zustand und das wissenschaftliche Personal mit dem Verfahren genügend vertraut sein.
Es ist notwendig, reproduzierbare Verhältnisse am Gerät und im Meßraum vorzufinden. Dazu gehört laufende Wartung der Geräte, Verdunkelung des Meßraumes, Geräte zur Konstanthaltung der Stromversorgung u.v.a.. Genaue Kenntnis und Routine des Meßvorgangs sind wichtige Voraussetzungen für reproduzierbare Ergebnisse. Der Untersucher kann sie nur durch ausgiebige Empirie gewinnen. Die Validität der Messungen kann durch Übung wesentlich erhöht werden. Dies wurde von anderen Autoren durch Dokumentation von Meßergebnissen an demselben Material nach kurzen , sowie nach langen Einarbeitungszeiten des Untersuchers gezeigt.

2.5.2 AUSGEWERTETES MATERIAL

I. Messungen an Endometriumzellen aus Operationspräparaten.

Die Uteri wurden sofort postoperativ im Nativzustand saggital aufgeschnitten. Mit Wattestäbchen wurde Schleimhautmaterial aus dem Fundus auf einen Objektträger übertragen und unverzüglich fixiert. War eine eindeutige makroskopische Lokalisierung der Veränderungen möglich, so wurde das Material von dort entnommen.

II. Messungen an Endometriumzellen von Abrasionsmaterial.

Bei den Präparaten mit Abrasionsmaterial wurden von der Korpusfraktion Zellen im Nativzustand auf einem Objektträger sofort fixiert. Es wurden alle Abstriche zunächst im zytologischen Labor nach Papanicolaou gefärbt. Geeignete Bereich sowie einzelne Kerne wurden mit den Koordinaten des OBJEKTFINDER festgehalten. Damit wird die Lichtexposition vor der Fluoreszenzmessung der Feulgen-gefärbten Präparate durch schnelleres Auffinden geeigneter Meßobjekte begrenzt. Dem Fehler durch Fading wird so entgegengewirkt. Die Papanicolaou-Färbung ermöglicht den Ausschluß unerwünschter Zellpopulationen besser als die blasse, monochrome Feulgenfärbung mit Akriflavin.

2.6 AUSWERTUNG

2.6.1 Automatische Auswertung

Zur Auswertung der als Wertepaare (Kernmessung/Diathesenmessung) vorliegenden Ergebnisse wurde die Datenverarbeitungsanlage IBM 370/138 verwendet. Ein Programmpaket besorgte die automatische Einteilung der Meßwerte in Klassen beliebig wählbarer Klassenbreite mit nach rechts offenen und links abgeschlossenen Klassen (**Abb.3**). Jede Klasse wird mit einem neuen fortlaufenden Code gekennzeichnet. Dieser dient auch zur Bezeichnung der Abszisse der Histogramm-Koordinatensysteme.

ZUSAMMENHAENGENDE KLASSEN MIT KONSTANTER BREITE..

VARIABLE = N	9.. MIN+	9 DIFF. 1.-2. WERT MAX-
1	0.0	40.0000
2	40.0000	80.0000
3	80.0000	120.0000
4	120.0000	160.0000
5	160.0000	200.0000
6	200.0000	240.0000
7	240.0000	280.0000
8	280.0000	320.0000
9	320.0000	360.0000
10	360.0000	400.0000
11	400.0000	440.0000
12	440.0000	480.0000
13	480.0000	520.0000
14	520.0000	560.0000
15	560.0000	600.0000
16	600.0000	640.0000
17	640.0000	680.0000
18	680.0000	720.0000
19	720.0000	760.0000
20	760.0000	800.0000
21	800.0000	840.0000

Abb.3

Die graphische Darstellung durch einen Drucker zeigt am Beispiel des Falles 1 die **Abb.4**

TABELLE 1.. VARIABLE 9.. 9 DIFF. 1.-2. WERT

GESAMT-HAEUFIGKEIT = 168 = 100 PROZENT

CODE	ANZAHL	PROZENT	ANZ.KUMUL.	PROZ.KUMUL.	
2	18	10.714	18	10.714	**********
3	23	13.690	41	24.405	*************
4	39	23.214	80	47.619	**********************
5	12	7.143	92	54.762	*******
6	17	10.119	109	64.881	**********
7	19	11.310	128	76.190	**********
8	17	10.119	145	86.310	**********
9	6	3.571	151	89.881	***
10	4	2.381	155	92.262	**
12	3	1.786	158	94.048	**
13	4	2.381	162	96.429	**
14	1	0.595	163	97.024	*
15	3	1.786	166	98.810	**
16	1	0.595	167	99.405	*
21	1	0.595	168	100.000	*

KLASSEN DER VARIABLEN 9 SIEHE ANFANG DES LAUFES

Abb.4

Zum Vergleich ist die endgültige graphische Darstellung der Meßergebnisse des Falles 1 in **Abb.5** wiedergegeben.

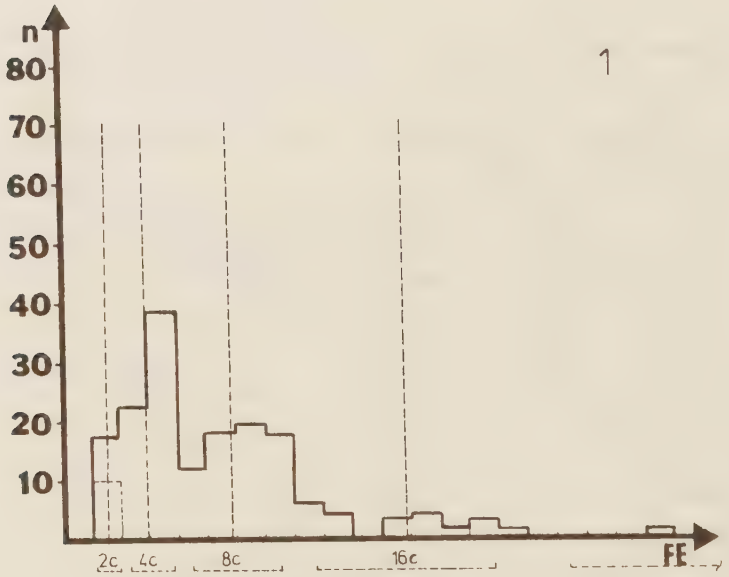


Abb.5 DNS-Histogramm Fall 1
Adenokarzinoma korporis uteri Stadium Ia Gruppe 2

Abszisse:	Fluoreszenzeinheiten, eingeteilt in Klassen mit 40 FE Klassenbreite (s. Abb.3)
Ordinate:	Anzahl **n** der Meßwerte, die in die jeweilige Klasse fallen.
Gestrichelte Säulen:	Verteilung der Meßwerte des eigenen Leukozytenstandards im Abstrichmaterial, sofern mitgemessen.
Vertikal gestrichelte Linien:	Mittelwert der diploiden Eichpopulation 2c $\pm$25% sowie dessen Vielfache 4c, 8c, 16c $\pm$25%

Das Programm erlaubt es, wenige Sekunden nach Eingabe der gewonnenen Meßwerte-Paare fertige Histogramme zur Auswertung vorliegen zu haben. Bei entsprechender apparativer Ausrüstung wäre es ohne weiteres möglich, schon im Verlauf der Messung das Entstehen des Histogramms am Bildschirm zu beobachten, wenn die Meßwerte on line eingespeist werden. Der Zeitaufwand für das Erstellen eines aussagekräftigen Histogramms ließe sich durch eine geeignete Kombination von Datengeräten wesentlich verkürzen. Die Anzahl der für ein aussagekräftiges Histogramm notwendigen Messungen hängt meiner Ansicht nach durchaus von der Komplexität des Histogramms ab. Diese wiederum steht in Zusammenhang zur zugrundeliegenden Gewebsveränderung. Ein breites, multimodales aneuploides Verteilungsmuster wird eine wesentlich größere Anzahl von Messungen zur sicheren Beurteilung des Histogramms erfordern, als eine einfache, dem benignen Zustand entsprechende Gipfelbildung bei 2c.

2.6.2 Definition der DNS-Verteilungsmuster

Die zytophotometrisch gewonnenen Meßwerte wurden in einem Häufigkeitsverteilungsdiagramm (Histogramm) dargestellt und optisch beurteilt.

Der Begriff der DNS-Ploidie wird in Anlehnung an die chromosomale Ploidie gebraucht. Ein diploider DNS-Gehalt entspricht der DNS-Menge eines diploiden Chromosomensatzes. Die Begriffe 2c, 3c, 4c usw. beschreiben Feulgen-DNS-Werte (DNS-Ploidie), die 2, 3, 4 mal so hoch wie der Basiswert 1c liegen. 1c entspricht der Hälfte des Mittelwertes für die Eichpopulation. Im Allgemeinen werden hierzu Granulozyten und Lymphozyten verwendet.

Es wurden fakultativ praekanzeröse Veränderungen mit diploidem Gipfel und wenigen Zellen in der S-Phase und einem tetraploiden bzw. octoploiden Bereich unterschieden. Unterscheidung zwischen S-Phasen-Zustand und Aneuploidie ist karyophotometrisch nicht möglich.

Als obligate Präkanzerosen müssen diejenigen Bilder bezeichnet werden, die zytophotometrisch dem DNS-Verteilungsmuster bei Tumorzellwachstum entsprechen. Zytophotometrisch ist eine Differenzierung zwischen infiltrativem und intraepithelialem Wachstum nicht möglich. Als einziger Hinweis auf mögliche differenzialdiagnostische Kriterien gilt die sogenante Ploidie-Reduktion (siehe **Abb.1**). Sie beschreibt die Beobachtung, daß beim Übergang vom Ca in situ zum invasiven Malignom häufig eine Rückbildung des vorher weit nach rechts ausladenden Histogramms zu nahe-diploiden Bereichen stattfindet.

3. Falldarstellung

20 Fälle anhand der Anamnese, der Klinik und des Verlaufs.

Darstellung von Anamnese, Klinik und Verlauf, sowie Vergleich zytologischer, histologischer und emmissionskaryophotometrischer Ergebnisse.

Fall 1 Frau E.E.,Alter 72, Journal 1127/79 Code 39c/79 F II

Klinische Befunde:

Anamnese	Menarche	12 Jahre
	Menopause	54 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	regelmäßig 28/5
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund 67 kg, 168 cm. Geringe Adipositas.

Symptome Postmenopausenblutung (PMP) erstmals 3 Wochen vor Diagnosestellung.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Blutiger Ausfluß aus dem Zervikalkanal.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	Papanicolaou Gruppe V (Pap V)

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Histologie (Hist.) 1063/79)
Stark unterschiedlich ausdifferenziertes Adenokarzinom des Korpus uteri.

Therapie
1. Abdominale Hysterektomie (Hist.1163/79)
Unterschiedlich ausdifferenziertes Adenokarzinom des Korpus uteri.In manchen Partien weitgehend undifferenziert, deshalb G 2-3, insgesamt G 2. Klassifizierung Ia, Gruppe 2.

2. Radium 960 mgeh in den Vaginalstumpf

3. Zwei-segmentale Teilrotations-Perkutanbestrahlung des kleinen Beckens mit ultraharten Röntgenstrahlen bis 32 Gray Gesamtdosis.

Diagnose Adenokarzinoma korporis uteri **Stad.Ia , G 2**

Verlauf Bisher kein Anhalt für Rezidiv. Zytologie Pap II.

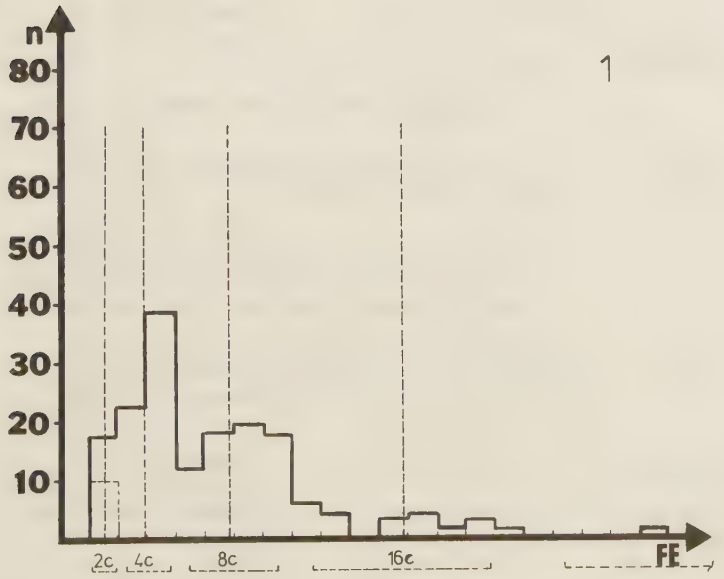
Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Aus dem Korpus-Abradat (39a/79)
Aus dem OP-Präparat (39c/79)
Anfertigen der Präparate in typisches Weise.Papanaicolaou-Färbung. Durchsicht. Umfärbung nach Feulgen.

Untersuchungen:
Zahl d. gemessenen Endometriumkerne 168
Standard: Granulozyten des Präparates
Hintergrundfluoreszenz: Präparat 39a war wegen starker Hintergrundluoreszenz nicht verwertbar.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Bimodales DNS-Verteilungsmuster mit Stammlinie bei 4c und Verdopplungsgipfel im octoploiden Bereich. Weit nach rechts ausladende Verteilungskurve bis über den 16c - Bereich hinaus.
Malignes Histogramm bei noch erkennbarer Proliferationskinetik. Zytophotometrisch noch nicht entdifferenziert.



DNS-Histogramm Fall 1: Ia, Gruppe 2 (n=168).

Fall 2 Frau J.G., Alter 66, Journal 586/79 Code 3d/79 F 0

Klinische Befunde:

Anamnese:	Menarche	14 Jahre
	Menopause	58 Jahre
	Ausgetragene Grav.	1
	Zyklus	regelm. 28/3-4
	Familienanamnese	Mutter Leber-Ca
	Vormedikation	Clinovir 3 x 100

Internistischer Befund RR 170/95. Adipositas permagna (105,2 Kg, 165 cm) Varikosis. Fettschürze.

Symptome Seit Januar 79 verstärkt gelblichen Ausfluß. Damals 1 x leichte kurze Blutung. 4 Wochen vor OP durch fraktionierte Kurettage Diagnose gestellt.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	o.B.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	liegt nicht vor

Diagnostik Fraktionierte Abrasio

Hochdifferenziertes papilläres Adenokarzinom des Corpus uteri.

Therapie **1.** Vaginale + abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie bds. (Hist. 563/79).

Vorwiegend hochdifferenziertes, teilweise mit Verschleimung einhergehendes Adenokarzinom des Korpus uteri. Penetrationstiefe bis 2 cm. Plattenepithelmetaplasie. Tumorfreie Zervix und Adnexe.

2. 40 mg Radium intravaginal für 24h = 960 mgeh.
3. Perkutane 2-segmentale Teilrotations - RT des kleinen Beckens mit 8 MV ultreaharten Röntgenstrahlen bis 32 Gray.

Diagnose Adenokarzinoma corporis uteri **Stad.Ia, G 1**

Verlauf Bis jetzt kein Hinweis für Rezidiv. Zytologie zuletzt Pap II.

Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Abstrichentnahme vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne: 170
Standard: Granulozyten des Präparates.
Hintergrundfluoreszenz: Im Bereich von 5-10 % der gemessenen Kernwerte. Massenhaft gut messbare Endometriumzellen. Auch Stromazellen.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit scharfem Gipfel im hypodiploiden Bereich und mäßiger Streuung nach rechts (2c-S-4c) wie bei Proliferation. Verdächtiges Histogramm, jedoch nicht eindeutig maligne.

DNS-Histogramm Fall 2: Ia, Gruppe 1. (n=170)

Fall 3 Frau R.S. Alter 50 Journal 271/79 Code 41a/79 F I

Klinische Befund

Anamnese	Menarche	13 Jahre
	Menopause	48 Jahre
	Ausgetragene Grav.	5
	Zyklus	regelm. 28 Tage
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund 60 Kg, 157 cm. RR eher hypoton. Mäßige Varikosis.

Symptome 2 Jahre nach Menopause jetzt PMP mit Unterleibsschmerzen

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	blutender Zervixpolyp
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	liegt nicht vor.

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.1002/79)
Atrophisches Endometrium mit umschriebenen epithelialen Atypien im Sinne eines Carzinoma in situ des Endometriums ohne Infiltration. Unauffällige Zervixanteile. Kleiner fibroadenomatöser Zervixpolyp.

Therapie Abdominale Hysterektomie (Hist.1030/79)

Karzinoma in situ des Endometriums durch Kurettage entfernt. Atrophischer Uterus mit Schorfveränderungen ohne epitheliale Atypien. Atrophie der Ovarien.

Diagnose Karzinoma in situ des Endometriums.

Verlauf Komplikationslos.

Zythophotometrische Untersuchungen

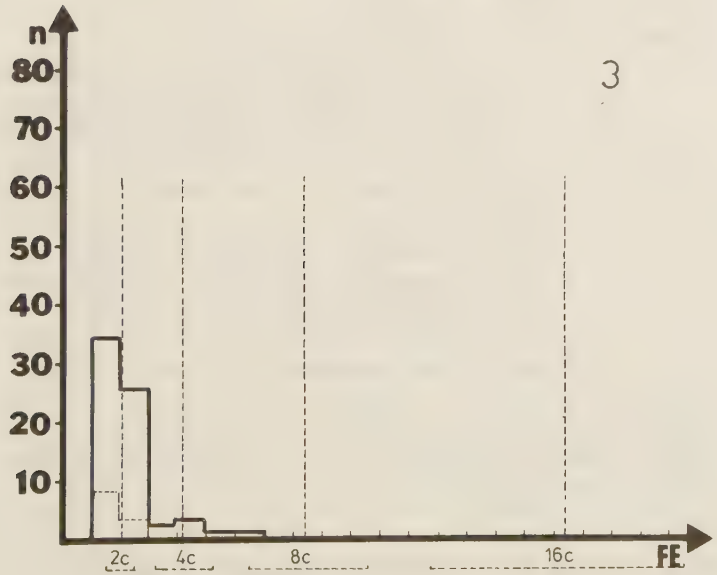
Material: Entnahme eines Abstrichs vom OP-Präparat in typischer Weise. An diesem Fall soll gezeigt werden, ob sich trotz unverdächtigem histologischen Befund am OP-Präparat post abrasionem zytophotmetrische Hinweise auf das vorher diagnostizierte Carzinoma in situ gewinnen lassen.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne: 68
Standard: Granulozyten des Präparates.
Hintergrundfluoreszenz gering. Gut zu berücksichtigen.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Proliferierende Zellen (2c-S-4c) mit einzelnen polyploiden Zellen bis maximal in den octoploiden Bereich. Wenige Zellen im aneuploiden Bereich. Karyophotometrisch Hinweis auf Malignität. Mit Ca in situ vereinbar.



DNS-Histogramm Fall 3 : Ca in situ

Fall 4 Frau G.T. Alter 58 Journal 489/79 Code 1c/79 F O

Klinische Befunde:

Anamnese	Menarche	18 Jahre
	Menopause	56 Jahre
	Ausgetragene Grav.	1
	Zyklus	regelm. 28/3-4
	Familienanamnese	o.B.
	Vormedikation	Seit 4 Jahren regelm. Presomen

Internistischer Befund RR 115/75, Adipositas (68 kg, 162 cm)

Symptome Postmenopauseblutung 4 Wochen vor Diagnosestellung

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	o.B.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	Pap V/4-3

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist. 459/79)

Ausgedehntes Adenokarzinom unterschiedlicher Differenzierung sowohl vom Corpus wie auch von der Zervix. Mit großer Wahrscheinlichkeit primäres Endometriumkarzinom mit Beteiligung der Zervix.

Therapie **1.** Wertheim'sche Operation. Adnexektomie. (Hist.512/79)

Diffus wachsendes Adenokarzinom des Corpus uteri mit geringgradiger Infiltration ins Myometrium unter 0.5 cm. Tumorfreie Adnexe. Tumorfreie Zervix. Unauffällige Vaginalanteile.

2. 40 mg Radium intravaginal für 24h = 960 mgeh.

Diagnose Adenokarzinoma corporis uteri **Stad.II, G 2**

Verlauf Bis jetzt kein Anhalt für Rezidiv. Zytologie zuletzt 1 Jahr nach OP: Pap II.

Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Abstriche vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:
Zahl der gemessenen Endometriumkerne: 127
Standard: Granulozyten des Präparates
Hintergrundfluoreszenz beträchtlich, jedoch relativ konstant. Die Einzelkernmessung gelingt gut.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit scharfer Gipfelbildung im diploiden Bereich. Streuung nach rechts bis 8c. Deutlicher Anteil aneuploider Messwerte. Malignes Histogramm. Spricht für mäßige Differenzierung.

DNS-Histogramm Fall 4 : Stad II , Gruppe 2 (n=127)

Fall 5 Frau A.K. Alter 54 Journal 733/79 Code 16c/79 F II

Klinische Befunde:

Anamnese:	Menarche	18 Jahre
	Menopause	52 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	unregelm., 26-30/4
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund Adipositas (62.5 kg/154 cm). Hirsutismus, viriler Behaarungstyp. Oligomenorrhoe.

Symptome Schmierblutungen seit 14 Tagen vor Diagnosestellung.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Portio eingeebnet, CK nicht auffindbar
Tastbefund	Uterus normal groß
Zytologischer Abstrich	Pap II/4-3

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist. 728/79)

Im Material vom Corpus uteri Formationen eines drüsig papillär aufgebauten Adenokarzinoms. Tumorfreie Zervix. Kein tumorfreies Endometrium.

Therapie **1.** Abdominale Hysterektomie und Adnexektomie (Hist. 755/79)

Uterus mit Zustand nach Abrasio . Karzinom vom Bautyp eines drüsig papillär aufgebauten Adenokarzinoms Gruppe 1.

2. 40 mg Radium intravaginal für 24h = 960 mgeh
3. 2-segm. Teilrotationsbestrahlung d. kleinen Beckens mit 8 MV ultraharten Röntgenstrahlen des Linearbeschleunigers bis 40 Gray.

Diagnose Adenokarzinoma corporis uteri **Stad.III,G I**

Verlauf Bis jetzt kein Anhalt für Rezidiv. Zuletzt Pap II.

Zytophotometrische Untersuchungen.

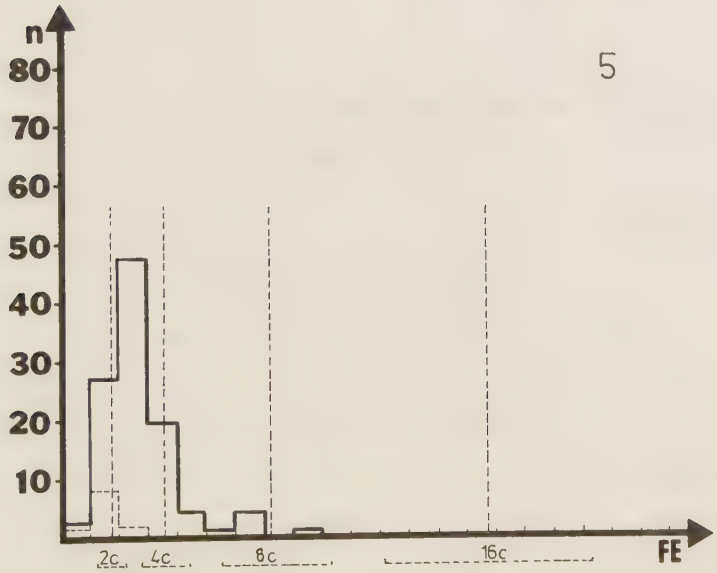
Material: Abstriche vom OP-Präparat in typischer Weise. Wie in Fall 7 soll beurteilt werden, ob sich im OP-Präparat, das histologisch den zuvor per abrasionem diagnostizierten Tumor nicht mehr zeigt, noch zytophotometrische Hinweise finden.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne: 106
Hintergrundfluoreszenz hoch.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit Gipfel bei 3 c. Streuung nach rechts bis 8c. Malignes Histogramm. Spricht für mäßige Differenzierung.



DNS-Histogramm Fall 5:Stad.III, Gruppe 1 (n=106)

Fall 6 Frau V.P. Alter 65 Journal 776/79 Code 15f/79 F H

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	16 Jahre
	Menopause	51 Jahre
	Ausgetragene Grav.	3
	Zyklus	regelm. 28/3-4
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund Adipositas permagna (108kg/160cm). Varicosis et ulcus cruris. Erhöhte Blutzuckerspiegel. Unterschenkelödeme. Hypertonus.

Symptome Die Pat. war nie bei einer Vosorgeuntersuchung. Acht Tage vor Diagnosestellung leichte Schmierblutung. Sechs Tage danach sehr starke nächtliche Blutung.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Zystozele, Rektozele, Zervixpolyp.
Tastbefund	Scheide im oberen Drittel durch zirkuläre Stenose verengt.
Zytologischer Abstrich	Pap.II

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.726/79)
Hochdifferenziertes Korpuskarzinom (Adenokarzinom).
Unverdächtiger Zervixpolyp.

Therapie 1. Vaginale Hysterektomie, Adnexektomie (Hist.848/79)

Korpus-Karzinom Stad Ib diffuser Ausbreitung mit Infiltration ins Myometrium über o.5 cm. In manchen Partien auch stark unterschiedlich differenziert von histologisch Gruppe 3 bis zu adenomatöser Hyperplasie. Tumorfreie Zervix.

2. 40 mg Radium intravaginal über 24h=960 mgeh.
3. Kombinierte perkutane Nachbestrahlung bis 32 Gray mit 8 MV ultraharten Röntgenstrahlen.

Diagnose Adenokarzinoma corporis uteri **Stad Ib,G 2**

Verlauf Bisher kein Anhalt für Rezidiv
Zuletzt Pap II/1-2

Zytophotometrische Untersuchungen

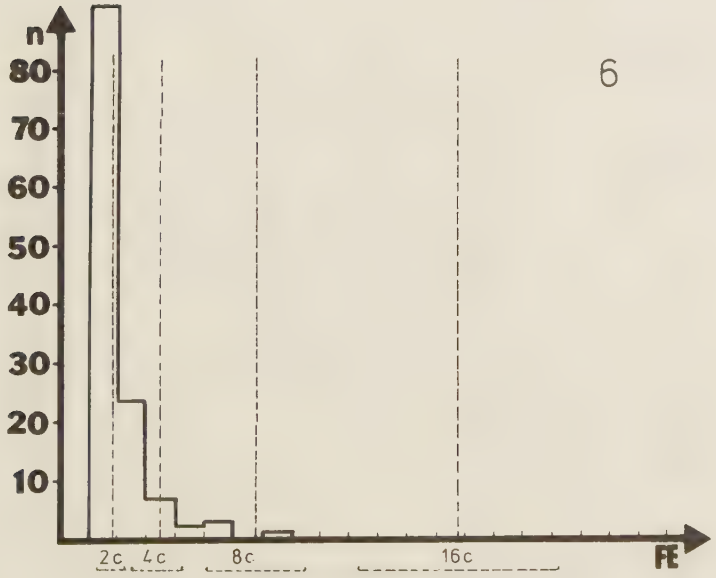
Material: Anfertigen der Präparate in typischer Weise vom OP-Präparat (Uterus 12 Tage post abrasionem).

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	127
Hintergrundfluoreszenz	gering und gut beherrschbar.

Optische Beurteilung der DNS - Verteilungskurve

Ausgeprägter diploider Gipfel.Proliferation.Streuung nach rechts bis 8 c.Verdacht auf Malinität. Große aneuploide Anteile im hypotetraploiden Bereich. Hinweise auf differenzierten Tumor mit einzelnen entdifferenzierten Anteilen.



DNS-Verteilungskurve Fall 6: Stad.Ib, Gruppe 2 (n=126)

Fall 7 Frau T.H. Alter 72 Journal 1457/79 Code 66a/79 F I

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	18 Jahre
	Menopause	51 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	regelmäßig,28/3
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund Seit 1960 keine gesundheitlichen Kontrollen. RR 150/80. Geringe Varikosis. 57kg/148cm.Adipositas.

Symptome Seit längerer Zeit unchrarakteristische Unterbauchbeschwerden.
Seit 3 Wochen vor Diagnosestellung leichte PMP.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	o.B.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	Pap III,Endometriumzellen

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.1393/79)

Unauffällige Zervixbestandteile.Hochdifferenziertes Adenokarzinom im Korpusabradat.

Therapie **1.** Abdominale Hysterektomie (Hist.1476/79)

Korpuskarzinom vom Bautyp des diffusen drüsig papillär aufgebauten Adenokarzinoms mit über o.5 cm tiefer Penetration. In weiten Partien Veränderungen im Sinne einer adenomatösen Hyperplasie. Keine Metastasen.

2. 40 mg Radium intravaginal für 24h = 960 mgeh
3. Perkutane Röntgentherapie mit insgesamt 32 Gray

Diagnose Adenokarzinoma corporis uteri **Stad.Ia,G 1**

Verlauf Bis jetzt kein Anhalt für Rezidiv.Zuletzt Pap.II/3-2

Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Abstrich vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	43
Hintergrundfluoreszenz	gering und gut beherrschbar.

Auf dem Abstrich vom OP-Präparat finden sich 10 Tage post abrasionem massenhaft Leukozyten und Kernschatten. EMZ sind nur vereinzelt vorhanden. Zytologische Malignitätskriterien sind nur selten erfüllt. Das Präparat verursacht methodische Schwierigkeiten. Die Messung beansprucht zwei Stunden.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Bei methodisch bedingt kleiner Zellzahl zeigt sich eine Häufung im diploiden bis tetraploiden Bereich .Hoher Anteil aneuploider Messwerte. Zweifelhafter Befund. Malignom nicht auszuschließen.

DNS-Histogramm Fall 7: Stad II, Gruppe 1. (n=43)

Fall 8 Frau L.K. Alter 54 Journal 925/79 Code 27a/79 F II

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	18 Jahre
	Menopause	40 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	regelmäßig 28/4
	Familienanamnese	nicht erhoben

Internistischer Befund Adipositas (88kg/165cm),sonst o.B.

Symptome Vor 14 Jahren Menopause. Seit 4 Monaten Ovestin.
Seit 4 Wochen vor Diagnosestellung leichte Schmierblutungen.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Blutung ex CK
Tastbefund	Bei Adipositas o.B.
Zytologischer Abstrich	Pap II/1-2

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.868/79)

Adenokarzinom drüsig papillärer Ausbreitung mittlerer Differenzierung im Material von Korpus und Zervix. V.a.primäres Korpus-Karzinom.

Therapie **1.** Abdominale Hysterektomie,Adnexektomie (Hist.931/79)

Adenokarzinom des Korpus uteri diffuser Ausbreitung. Histologisch Gruppe 1-2, insgesamt Gruppe 1.Tumorfreie Zervix. Unauffällige Adnexe.

2. 40 mg Radium intravaginal für 24h = 960 mgeh.
3. Perkutanbestrahlung mit 8 MV ultraharten Röntgenstrahlen bis 32 Gray.

Diagnose Adenokarzinoma korporis uteri **Stad.Ia, G 1**

Verlauf Bis jetzt kein Anhalt für Rezidiv. Pap II.

Zytophotometrische Untersuchungen

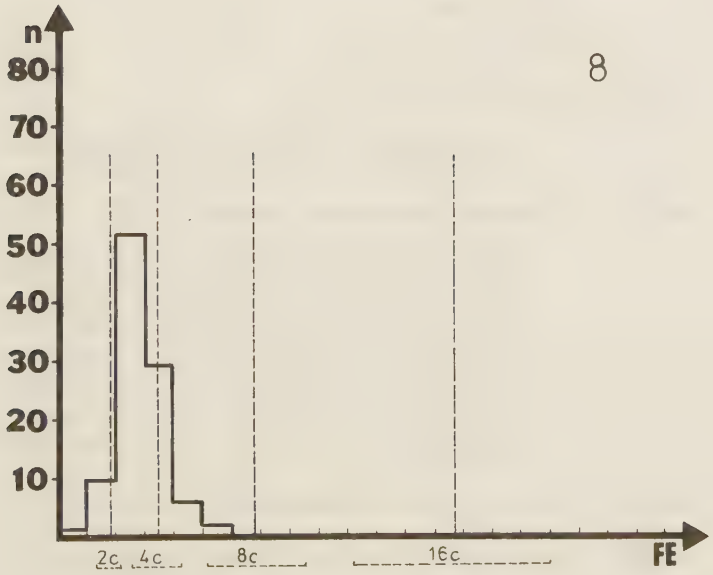
Material: Abstriche vom OP - Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	101
Hintergrundfluoreszenz	gering,gut zu berücksichtigen.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit deutlichem Gipfel bei 3 c und Streuung nach rechts bis 8c. Malignes Histogramm.



DNS-Histogramm Fall 8:Stad. Ia, Gruppe 1 . (n=101)

Fall 9 Frau E.R. Alter 64 Journal 560/79 Code 5b/79 F II

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	17 Jahre
	Menopause	46 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	regelm. 28/4-5
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund Adipositas (82kg/169cm).
Blutzucker o.B.,Struma permagna.
Infektfrei.
Keine hormonelle Behandlung.
RR 130/80

Symptome Seit 6 Wochen fast täglich wenige Blutstropfen bemerkt.

Gynäkologische Befunde

Vulva	o.B.
Spiegeleinstellung	o.B.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	Pap II/1-2

Diagnostik Saugbiopsie außerhalb

Drüsig papillär aufgebautes Adeno-Karzinom mit Verschleimung, wahrscheinlich vom Korpus uteri.

Therapie Abdominale Hysterektomie,Adnexektomie (Hist.673/79)

Uterus mit einem größtenteils hochdifferenzierten Adenokarzinom überwiegend exophytisch wachsend, unter o.5cm infiltrierend. In manchen Partien auch mäßige Differenzierung. Neben dem eindeutig als Adenokarzinom zu klassifizierenden Tumor findet man auch sämtliche Übergänge von glandulär-zystischer Hyperplasie über adenomatöse Hyperplasie bis hin zum Adeno-Karzinom. An einer Stelle Adenoakathom. Tumorfreie Zervix. Unauffällige Adnexe.

Diagnose Teils hoch, teils mäßig differenziertes Adenokarzinom des Korpus uteri

Stad Ia , G 2

Verlauf Bis jetzt kein Anhalt für Rezidiv. Pap II.

Zytophotometrische Untersuchungen

Material Aus dem OP-Präparat in typischer Weise.Tumorgewebe.

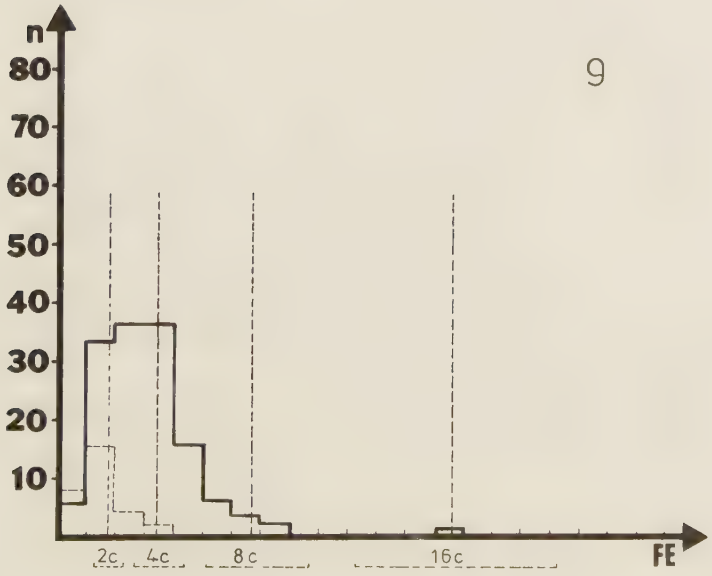
Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne 141

Standard	29 Granulozytenkerne des Präparates.
Hintergrundfluoreszenz	Gering und gut beherrschbar.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit Gipfel im tetraploiden Bereich und Streuung nach rechts bis 8c. Deutliche aneuploide Anteile. Autonome Zellpopulation, die karyophotometrische Malignitätskriterien erfüllt. Verdacht auf mittlere Differenzierung eines Malignoms.



DNS-Histogramm Fall 9 : Stad Ia, Gruppe 2. (n=141)

Fall 10 Frau G.E. Alter 65 Journal 706/79 Code 10a/79 F 0

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	12 Jahre
	Menopause	50 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine,1 Abort
	Zyklus	regelmäßig,28/3
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund Adipositas (68kg,168cm),Herzinsuffizienz, Varikosis, RR 170/90

Symptome Während sechs Monaten vor Aufnahme bräunlicher Ausfluß.

Gyäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Bei Adipositas normales äußeres und inneres Genitale.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	Pap II

Diagnostik Fraktionierte Abrasio

Adenokarzinom Gruppe 2

Therapie 1. Abdominale Hysterektomie,Adnexektomie (Hist.705/79)

Diffus wachsendes, drüsig-papilläres Adenokarzinom mit über o.5cm Penetrationstiefe. Zervix und beide Adnexe frei.

2. Intravaginale Einlage von 40mg Radium über 24h=960 mgeh.
3. Perkutane Röntgenbestrahlung. 8 MV ultraharte Röntgenstrahlen des Lienarbeschleunigers bis 32 Gray.

Diagnose Adenokarzinom des Korpus uteri **Stad Ia , Gruppe 2**

Verlauf Bisher kein Anhalt für Rezidiv. Pap II.

Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Aus dem OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	182
Standard	36 Granulozyten
Hintergrundfluoreszenz	Hoch und unterschiedlich stark.

Optische Beurteilung der DNS - Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit Gipfel bei 2c. Wie proliferierendes Endometrium (2c-S-4c). Streuung nach rechts bis in den octoploiden Bereich. Aneuploide Messwerte im hyperdiploiden und hypodiploiden Bereich. Durch den hohen hyperdiploiden, aneuploiden Anteil stark verdächtiges Histogramm.

DNS-Histogramm Fall 10: Stad.Ia , Gruppe 2 (n=182)

Fall 11 Frau M.G. Alter 78 Journal 990/79 Code 34/79 F I

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	14 Jahre
	Menopause	50 Jahre
	Ausgetragene Grav.	3
	Zyklus	regelm.28/4-6
	Familienanamnese	Väterliche Linie Karzinomfälle

Internistischer Befund Adipositas (65kg/145cm).RR 180/80.

Symptome Während 5 Monaten vor Diagnosestellung rezidivierende Schmierblutungen. Keine Schmerzen.

Gynäkologische Befunde

Äußeres Genitale atrophisch, o.B.	
Spiegeleinstellung	o.B.
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	Pap V/1

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (außerhalb)
Teils hochdifferenziertes, teils papillär-nekrotisches Adeno-Karzinom des Korpus uteri.

Therapie
1. Abdominale Hystertektomie, Adnexektomie (Hist.1065/79). Schlecht differenziertes Korpus-Karzinom mit diffuser Ausbreitung. Tumorfreie Zervix und Adnexe.
2. 40 mg Radium intravaginal über 24h=960 mgeh
3. Perkutane 2-segmentale Teilrotations-Röntgentherapie des kleine Beckens mit 8 MV ultraharten Röntgenstrahlen des Linearbeschleunigers bis 32 Grey.

Diagnose Korpus-Karzinom **Stad Ia,Gruppe 3**

Verlauf Bisher kein Anhalt für lokale Rezidive.

Zytophotometrische Untersuchungen

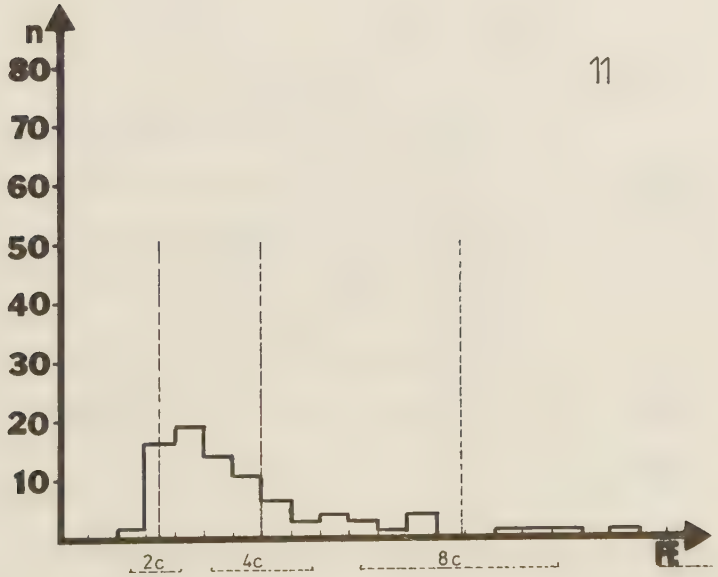
Material: Aus dem OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne 89
Hintergrundfluoreszenz beträchtlich. Die Kerne liegen einzeln.
Die Hintergrundfluoreszenz kann gut beherrscht werden.
Schwer dyskaryotische Veränderungen.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve.

Vorwiegend unimodales DNS-Verteilungsmuster mit breitem Gipfel bei 3c. Großer Anteil aneuploider Messwerte. Breite Streuung nach rechts bis über 8 c. Zytophotometrische Malignitätskriterien sind erfüllt. Verdacht auf gering differenziertes Malignom.



DNS-Histogramm Fall 11: Stad.I a, Gruppe 3 (n=91)

Fall 12 Frau J.R. Alter 63 Journal 1317/79 Code 57/79 F I

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	19 Jahre
	Menopause	Radiomenolyse mit 47 Jahren.
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	28/8
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund RR 180/90, 66kg/167cm, sonst o.B.

Symptome Vor 6 Monaten 1 Tag leichte Schmierblutungen. Kein Ausfluß. Vor 14 Tagen leichte Blutung. Letzte Vorsorge vor 5 Jahren.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Atrophische Vulva, Portio plump.
Tastbefund	Uterus myomatosus
Zytologischer Abstrich	Pap 3-4/II

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.1236/79)

Unterschiedlich differenziertes Adenokarzinom des Korpus uteri bei endometriellen Polypen.

Therapie 1. Abdominale Hysterektomie, Adnexektomie (Hist.1289/79)

Korpus-Karzinom vom Bautyp des drüsig papillär aufgebauten Adeno-Karzinoms auf dem Boden einer glandulär-zystischen Hyperplasie bei unauffälliger Zervix und atrophischen Ovarien.

2. 40 mg Radium intravaginal für 24h=960 mgeh
3. Perkutanbestrahlung des kleinen Beckens bis 30 Gray.

Diagnose Adenokarzinoma korporis uteri **Stad.Ib,Gruppe 1**

Verlauf Bisher kein Anhalt für Rezidiv. Pap 3/II.

Zytophotometrische Untersuchungen

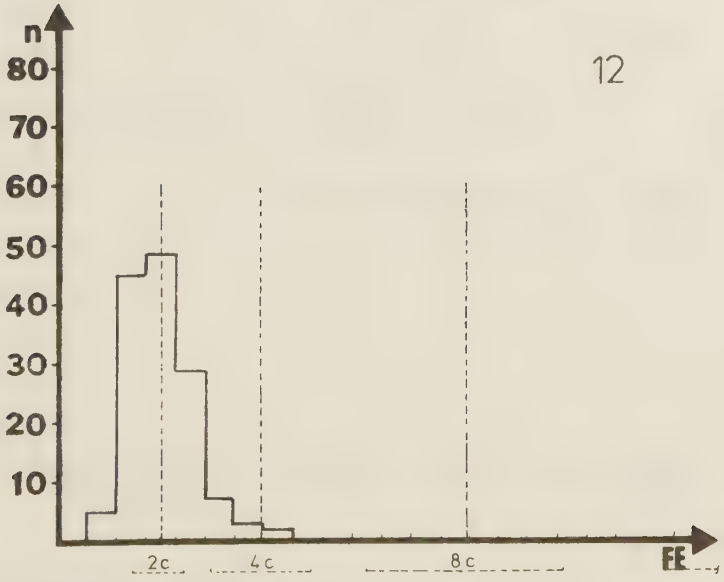
Material Abstrich vom OP - Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	137
Hintergrundfluoreszenz	wechselnde Intensität. Man findet neben den Endometriumzellen viel entzündlich verändertes Zervixepithel.

Optische Beurteilung der DNS - Verteilungskurve

Unimodale DNS - Verteilungskurve mit Gipfel bei 2c. Streuung nach rechts bis 4 c. Großer Anteil aneuploider Messwerte bei 3 c und im hypodiploiden Bereich. Verdacht auf mäßig differenziertes Malignom.



DNS-Histogramm Fall 12: Stad.Ib, Gruppe 1 (n=137)

Fall 13 Frau W.S. Alter 65 Code 12/79 F 0

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	16 Jahre
	Menopause	47 Jahre
	Ausgetragene Grav.	I
	Familienanamnese	leer

Internistischer Befund Adipositas

Symptome Descensus vaginae, Miktionsbeschwerden. Keine PMP.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Große Cysto-Urethrocele, kleine Rektocele. Klitorishypertrophie.
Tastbefund	Uterus klein, Adnexe und Parametrien frei.
Zytologischer Abstrich	Pap II

Therapie Vaginale Hysterektomie, Adnexektomie bds. (Hist.730/79)

Uterus (105g) mit einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums mit gesteigerter Proliferationstendenz und unauffälliger Zervix. Unauffällige Adnexe bds.

Diagnose **Glandulär-zystische Hyperplasie**

Verlauf Komplikationslos

Zytophotometrische Untersuchungen

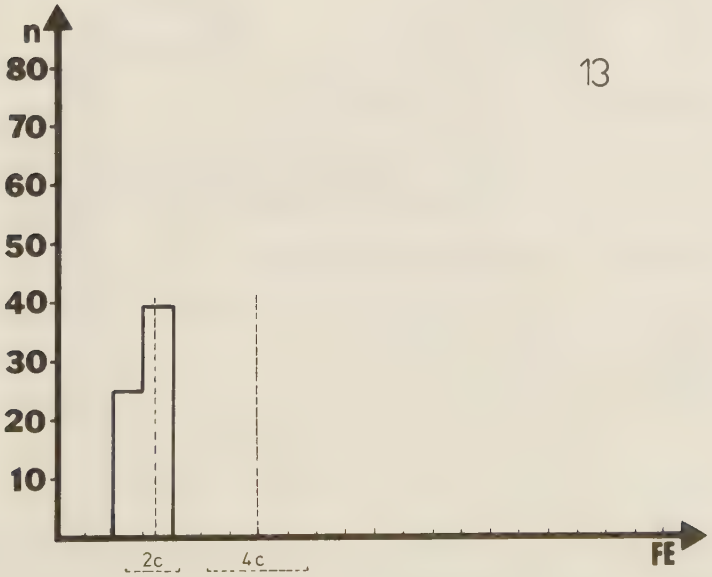
Material: Abstrich vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	64
Hintergrundfluoreszenz	unterschiedlich hoch.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Scharfer Gipfel bei 2 c. Keine Streuung über 2 c hinaus. Zytophotometrisch kein Anhalt für Proliferation. Benignes Histogramm.



DNS-Histogramm Fall 13: Glandulär zystische Hyperplasie.

Fall 14 Frau G.U. Alter 58 Code 29/79 F II

Klinische Befunde:

Anamnese	Menarche	16 Jahre
	Menopause	54 Jahre
	Ausgetragene Grav.	2
	Zyklus	nicht bekannt
	Familienanamnese	Mutter Mamma-Karzinom,Diabetes mell.

Internistischer Befund Multiple Sklerose seit 27.Lebensjahr. 60kg/156cm Adipositas.

Symptome PMP-Blutung unter Östrogenmedikation.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Blutung ex CK
Tastbefund	o.B.
Zytologischer Abstrich	nicht vorhanden

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.61/79)

Unregelmäßig proliferierendes Endometrium, herdförmig hyperplastisch. Leichte Durchblutungsstörungen. Die Veränderung entspricht noch nicht dem Vollbild einer glandulär zystischen Hyperplasie.

Therapie Abdominale Hysterektomie (Hist.957/79)

Atrophischer Uterus. Rest-Endometrium unauffällig.

Diagnose Proliferierendes Endometrium.

Verlauf Komplikationslos.

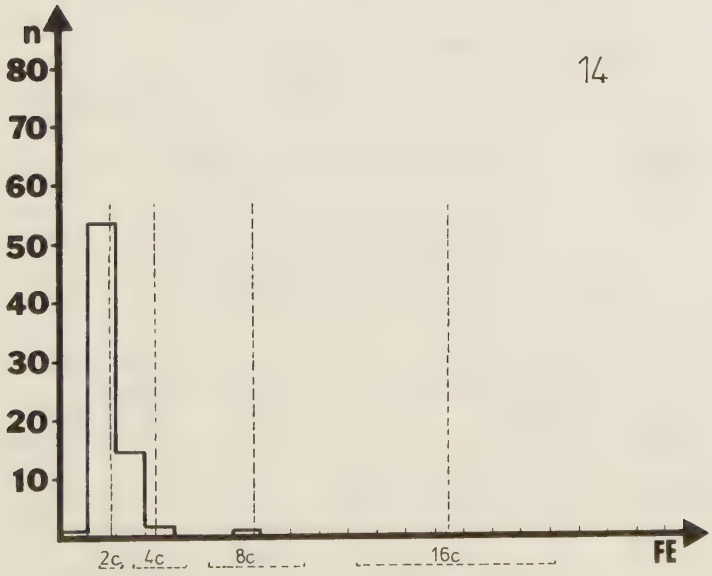
Zytophotometrische Untersuchungen

Material Abstriche in typischer Weise vom OP-Präparat.

Untersuchungen
Zahl der gemessenen Endometriumkerne 72
Hintergrundfluoreszenz gering

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Ausgeprägter diploider Gipfel mit einer Zellpopulation in Proliferation (2c-S-4c), 4 Monate post abrasionem. 2 von 72 gemessenen Kernen sind bis 8 c polyploidisiert. Benignes Histogramm.



DNS-Histogramm Fall 14: Benigne Endometriumzellen.

Fall 15 Frau E.K. Alter 41 Code 9/79 F II

Klinische Befunde:

Anamnese	Menarche	15 Jahre
	Menopause	menstruiert noch
	Ausgetragene Grav.	5
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund 79,3kg/170cm . Gewichtsabnahme seit 3 Monaten.

Symptome Seit 5 Monaten ständige Blutungen in Periodenstärke. Jahrelang gelblicher Fluor. Keine Schmerzen.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	Exopytischer Tumor der vorderen Muttermundslippe. Portio aufgetrieben.
Tastbefund	Aufgetrieben Zervix.
Zytologischer Abstrich	Liegt nicht vor.

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (außerhalb)

Mäßig differenziertes nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom des Zervikalkanals mit Einbruch in die Gefäße.

Therapie **1.** Erweiterte Hysterektomie,Adnexektomie (Hist.697/79)

Max. 5cm großes, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom bis an die Korpus - Zervix-Grenze reichend. Unregelmäßig proliferierendes Endometrium. Mitbeteiligung des Endometriums nirgends nachweisbar.Zervix - Korpus-Grenze nicht überschritten. Lymphknotenstationen befallen.

2. Nachbestrahlung des kleinen Beckens bis 40 Gray.
3. Bestrahlung der regionären Lymphknotengruppen.

Diagnose Collum-Karzinom Stad Ib, progredient. Endometrium histologisch nicht befallen.

Verlauf Lokales Rezidiv radiologisch nicht auszuschließen. Klinisch kein Anhalt für lokales Rezidiv. Zytologie Pap II/1

1980 Hydronephrose/Nephrektomie bei Tumorrezidiv.

Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Abstrich vom OP-Präparat in typischer Weise.

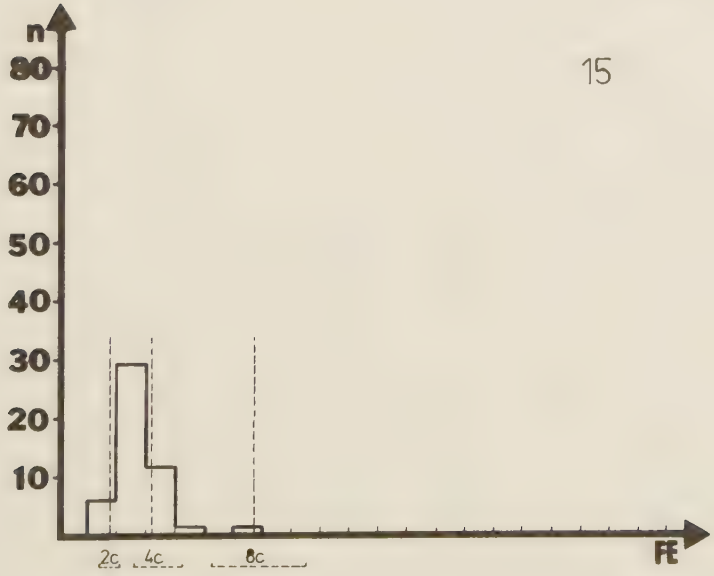
Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne 50
Hintergrundfluoreszenz gering. Die EMZ sind zytologisch unauffällig.

Histologisch ist ein Befall des Endometriums nicht nachweisbar. Fragestellung: Lässt sich dies zytophotometrisch bestätigen?

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit Gipfelbildung bei 3 c. Streuung nach rechts bis 8c. Malignes Histogramm. Mäßig differenziertes Malignom.



DNS-Histogramm Fall 15: EMZ bei Zervix-Karzinom, histologisch ohne Beteiligung des Endometrium.

Fall 16 Frau G.W. Alter 64 Code 35/79 F II

Das Krankenblatt dieser Patientin konnte leider nicht mehr aufgefunden werden. Wegen des interessanten DNS-Histogramms wurde der Fall trotzdem in die Arbeit aufgenommen. Es liegt lediglich der histologische Befund einer diagnostischen fraktionierten Abrasio vor.

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.1016/79)

Unterschiedlich differenziertes Adenokarzinom im Material aus dem Korpus uteri. Histologisch Gruppe 2.

Diagnose Korpus-Karzinom **Hist.Gruppe 2**

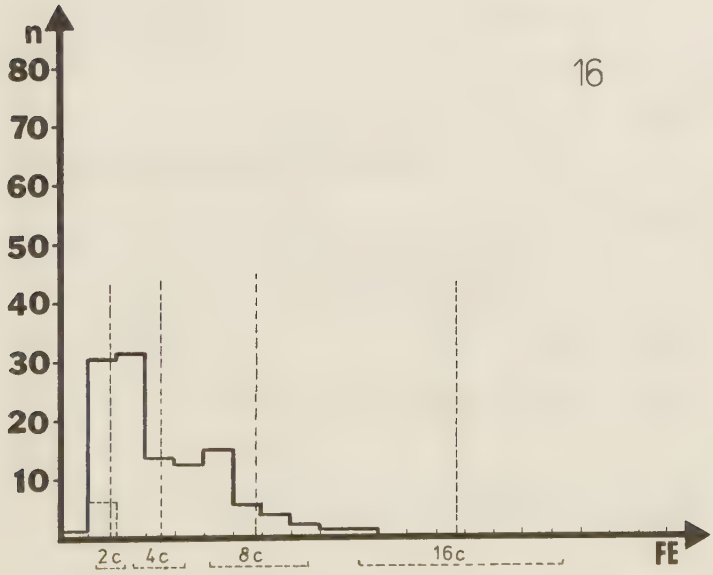
Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Abstrich von der Korpus-Fraktion des Abrasiosmaterials.

Untersuchungen:
Zahl der gemessenen Endometriumkerne 123
Standard Granulozyten des Präparates.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Bimodale DNS-Verteilungskurve mit Stammlinie in breitem Gipfel bei 3 c und Verdopplungsgipfel im unteren octoploiden Bereich. Großer Anteil aneuploider Messwerte .Breite Streuung nach rechts bis 16c. Die DNS-Verteilung erfüllt alle Kriterien der Malignität. Verdacht auf mäßig differenziertes Malignom mit stark aneuploiden Anteilen.



DNS-Histogramm Fall 16: Histologisch Gruppe 2 (n=123)

Fall 17 Frau F.K. Alter 72 Journal 1030/79 Code 37b/79 F II

Klinische Befunde

Anamnese	Menarche	14-15 Jahre
	Menopause	56 Jahre
	Ausgetragene Grav.	keine
	Zyklus	regelm.28/4-5
	Familienanamnese	o.B.

Internistischer Befund Adipositas permagna

Symptome Seit Wochen intermittierende Schmerzen im Unterleib. Keine Blutungen. Fremdkörpergefühl in der Scheide.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	gut walnußgroßer Tumor aus dem Zervikalkanal.Portio nicht sichtbar.
Tastbefund	wegen Adipositas nicht sicher erhebbar.
Zytologischer Abstrich	liegt nicht vor.

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.966/79)

Umschriebenes hochdifferenziertes Adenokarzinom in einem Schleimhautpolypen des Endometriums.

Therapie
1. Vaginale Hysterektomie (Hist.1005/79)
   Papilläres Adenokarzinom auf dem Boden einer teils glandulär-zystischen, teils atypischen adenomatösen Hyperplasie
2. 40mg Radium intravaginal über 24h=960mgeh.

Diagnose Korpus-Karzinom **Stad.Ia,G 1**

Verlauf Bisher kein Anhalt für Rezidiv. Pap II/2-3.

Zytophotometrische Untersuchungen

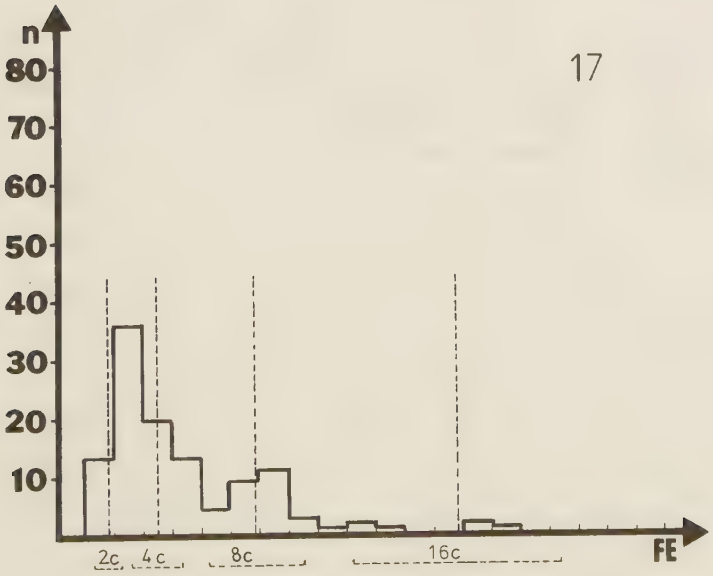
Material Abstrich vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	119
Hintergrundfluoreszenz	gering

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Bimodale DNS-Verteilungkurve mit Stammlinie bei 3 c. Verdopplungsgipfel im octoploiden Bereich. Breite Streuung nach rechts bis 16c . Aneuploide Messwerte. Die DNS-Verteilungskurve erfüllt die Kriterien der Malignität bei noch kontrollierter autonomer Proliferationskinetik. Zytophotometrisch Verdacht auf differenziertes Malignom.



DNS-Histogramm Fall 17: Stad.Ia, Gruppe 1 (n=119)

Fall 18 Frau K.R. Alter 36 Journal PP Code 8/79 F II

Klinische Befunde

Anamnese Ausgetragene Grav 2
Zyklus 28/3-4

Internistischer Befund o.B.

Symptome Schmerzen im Unterbauch nach Tubensterilisation bei Unverträglichkeit von Ovulationshemmern.

Gynäkologische Befunde
Spiegeleinstellung o.B.
Tastbefund o.B.

Therapie Abdominale Hysterektomie, Adnexektomie rechts. (Hist.695/79)

Uterus mit fortgeschritten proliferierendem Endometrium und unauffälliger Zervix.

Diagnose Unterbauchschmerzen nach abgelaufener Salpingitis/Perisalpingitis. **Proliferationsendometrium.**

Verlauf Komplikationslos.

Zytophotometrische Untersuchungen

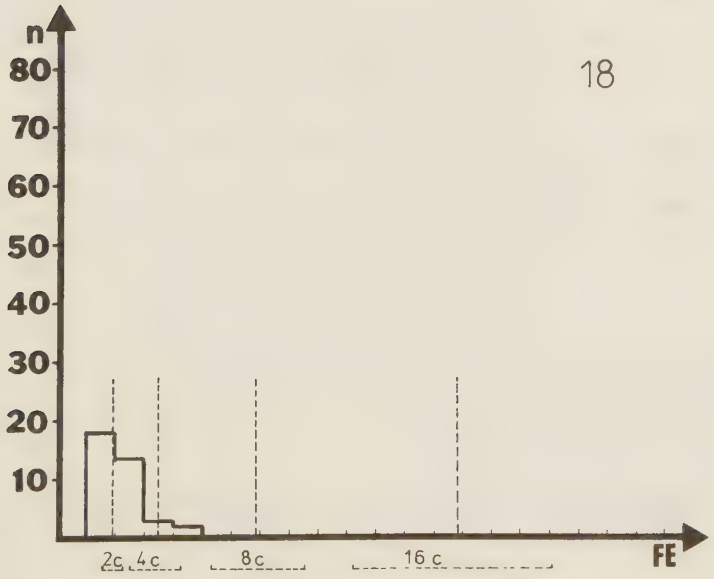
Material: Abstriche vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	38
Hintergrundfluoreszenz	gering

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodales DNS-Verteilungsmuster mit Zeichen der Proliferation (2c-S-4c) und geringer Streuung nach rechts bis in den gering hypertetraploiden Bereich. Bei geringer Messwertzahl zweifelhaftes Histogramm. Vereinbar mit der späten Proliferationsphase des Endometriums.



DNS-Histogramm Fall 18: Benigne Endometriumzellen (n=38).

Fall 19 Frau S.M. Alter 50 Journal 977/79 Code 24/79 F II

Klinische Befunde

Anamnese

Menarche	13 Jahre
Ausgetragene Grav.	2
Zyklus	seit 1/2 Jahr unregelm.

Internistischer Befund 60kg/168cm. Steht unter Novothyral^{R}.

Symptome Seit 1/2 Jahr vor OP Polymenorrhoe, Metrorrhagien. Keine Dysmenorrhoe.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	o.B.
Tastbefund	o.B.

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.904/79)

Unregelmäßig proliferierendes Endometrium. In manchen Anteilen Formationen einer glandulär zystischen Hyperplasie. Keine Atypien. Leichte chronische Entzündung.

Diagnose Meno-Metrorrhagien bei **glandulär-zystischer Hyperplasie** des Endometriums.

Verlauf Komplikationslos.

Zytophotometrische Untersuchungen

Material: Abstrich vom Korpus-Abradat.

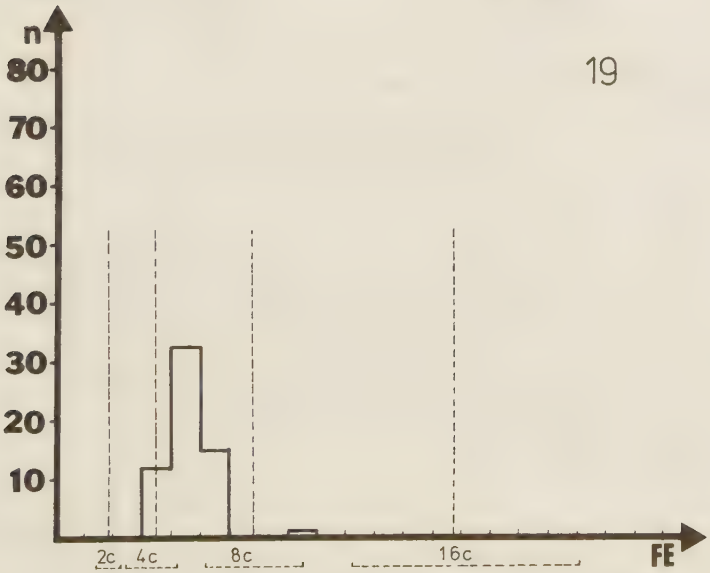
Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne 60

Hintergrundfluoreszenz unterschiedlich hoch.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodale DNS-Verteilungskurve mit scharfem Gipfel im hyper-tetraploiden Bereich. Malignes Histogramm.



DNS-Histogramm Fall 19:Glandulär-zystische Hyperplasie. (n=60)
Histologisch keine Atypien.

Fall 20 Frau M.N. Alter 52 Journal 1482/79 Code 64a/79 F I

Klinische Befunde:

Anamnese	Menarche	14 Jahre
	Ausgetragene Grav.	1
	Zyklus	seit 1/2 Jahr unregelm.
	Familienanamnese	Vater Altersdiabetes

Internistischer Befund 77kg/162cm Adipositas.Steht unter Novothyral^{R}.Varikosis.Z.n. Mamma-PE re. wegen zystischer Mastopathie.

Symtome Starke Dauerblutung bei unregelmäßiger Periode.

Gynäkologische Befunde

Spiegeleinstellung	zirkuläre Erythroplakie
Tastbefund	o.B. bei Adipositas
Zytologischer Abstrich	Pap II

Diagnostik Fraktionierte Abrasio (Hist.1420/79)

Atrophisches Endometrium mit umschriebenen epithelialen Atypien. Endometrielle Polypen. Keine eindeutigen Malignitätszeichen.

Therapie Hysterektomie mit Adnexektomie (Hist.1440/79)

Herdförmig unregelmäßig proliferierendes Endometrium mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen. Zeichen der Abstoßung. Anteile eines Fibrös-zystischen Korpuspolypen. Uterus myomatosus.

Diagnose Uterus myomatosus mit epithelialen Atypien im Sinne einer adenomatösen Hyperplasie im Abradat.

Verlauf Komplikationslos.

Zytophotometrische Untersuchungen

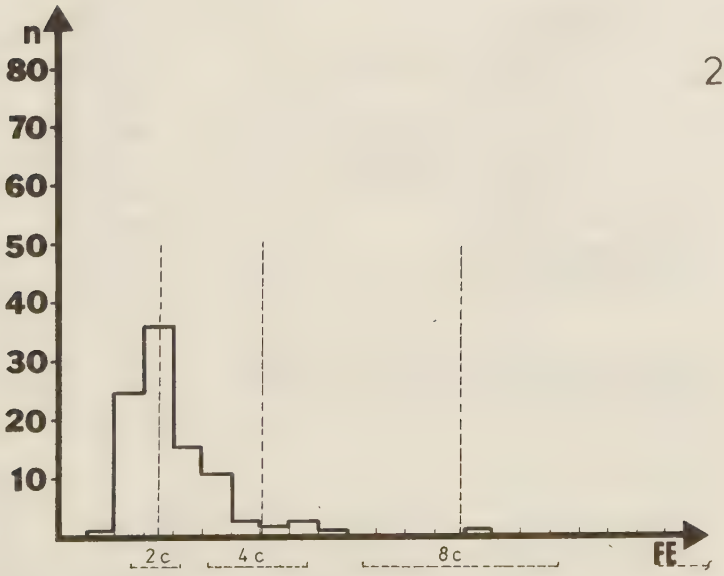
Material: Abstrich vom OP-Präparat in typischer Weise.

Untersuchungen:

Zahl der gemessenen Endometriumkerne	98
Hintergrundfluoreszenz	unterschiedlich hoch.

Optische Beurteilung der DNS-Verteilungskurve

Unimodale DNS-Verteilungskurve mit Gipfel bei 2 c. Streuung nach rechts bis in den wenig hypertetraploiden Bereich. Deutlich aneuploide Anteile. Zytophotometrische Malignitätskriterien sind nicht eindeutig erfüllt. Mit der Proliferationsphase des Endometriums noch vereinbar. Kontrollbedürftiges, nicht eindeutiges Histogramm.



DNS-Histogramm Fall 20: Adenomatöse Hyperplasie (=98)

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1 Synoptische Darstellung aller Fälle

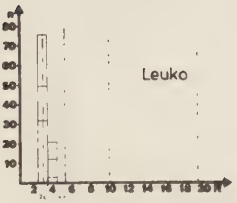
ZUSAMMENFASSUNG ALLER GEMESSENEN FÄLLE

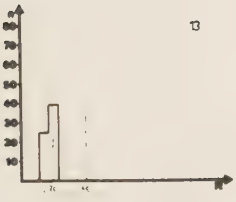
Fall-Nr.	Histologische Diagnose	Gemessene Kernezahl (EMZ)	DNS-Verteilung
14	EMZ	72	2c-4c,euploid
15	EMZ bei CCIb	50	aneuploid
18	EMZ	38	2c-4c,euploid
13	Gl.zyst.Hyperpl.	64	diploid,euploid
19	Gl.zyst.Hyperpl.	60	aneuploid
20	Adenomat.Hyperpl.	98	zweifelhaft
03	Ca. in situ	68	aneuploid
02	Korp.Ca Ia,G1	170	hypodiploid
05	Korp.Ca.III,G1	106	aneuploid
07	Korp.Ca Ia,G1	43	zweifelhaft
08	Korp.Ca Ia,G1	101	aneuploid
12	Korp.Ca Ia,G1	137	aneuploid
17	Korp.Ca Ia,G1	119	aneuploid
01	Korp.Ca Ia,G2	168	aneuploid
04	Korp.Ca G2	126	aneuploid
06	Korp.Ca Ib,G2	127	aneuploid
09	Korp.Ca Ia,G2	141	aneuploid
10	Korp.Ca Ia,G2	182	zweifelhaft
16	Korp.Ca G2	123	aneuploid
11	Korp.Ca Ia,G3	89	aneuploid

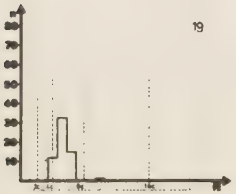
Gesamtzahl der gemessenen Standardleukozyten	204
Gesamtzahl der gemessenen Endometriumzellen	2028

Abkürzungen:

EMZ	Normale Endometriumzellen
Gl.zyst.Hyperpl.	Glandulär-zystische Hyperplasie
Adenomat.Hyperpl.	Adenomatöse Hyperplasie
Korp.Ca	Endometriumkarzinom des Korpus uteri
Ia,Ib usw.	Klinische Stadieneinteilung
G1,G2,G3	Histologischer Differenzierungsgrad

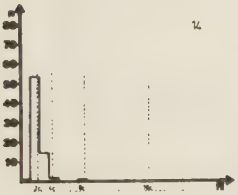






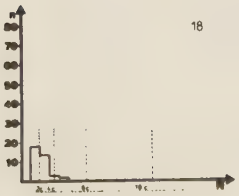
Glandulär zystische Hyperplasie

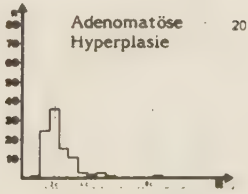
Endometriumzellen

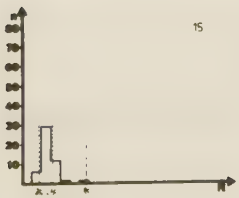


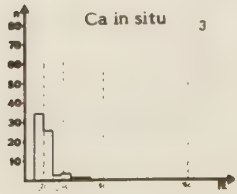
Synoptische Darstellung

Benigne Zellen,
fakultative und
obligate Präkursoren
des Endometriumkarzinoms.



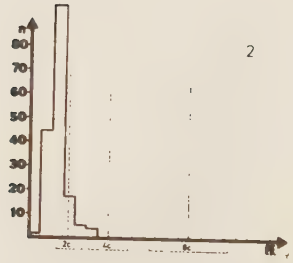


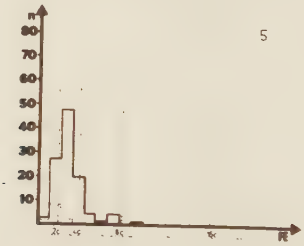


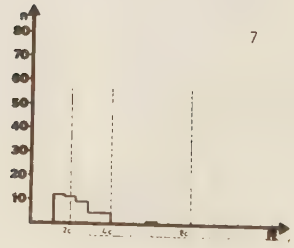


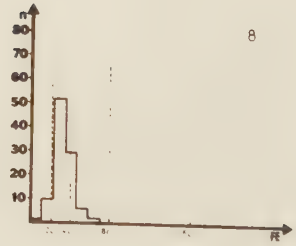
Synoptische Darstellung

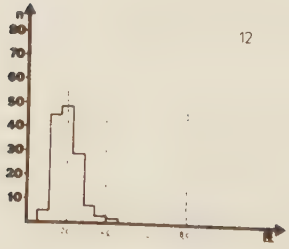
Endometriumkarzinom
Histologisch Gruppe 1

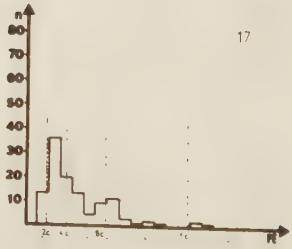








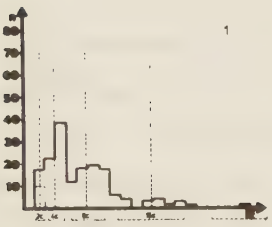


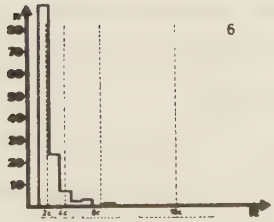


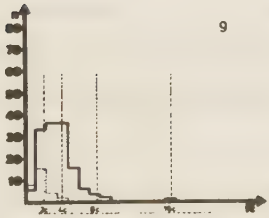
Synoptische Darstellung

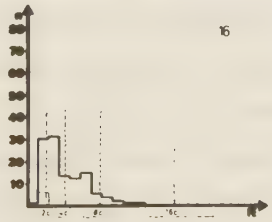
Endometriumkarzinom
Histologisch Gruppen 2 - 3

Hist. Gruppe 2

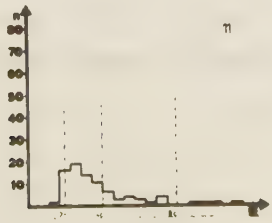








Hist. Gruppe 3



4.2 LITERATURAUSWERTUNG UND DISKUSSION

Grundlage jeder Untersuchung des genetischen Kernmaterials zur Zustandsbewertung einer Zelle ist die von VENDRELEY und VENDRELEY 1949 beschriebene Konstanz in Morphologie und Quantität der chromosomalen Ausstattung aller normalen somatischen Körperzellen einer Spezies. Bestimmte Abweichungen vom normalen Chromosomensatz in Zahl und Morphologie, sowie von der normalen Gesamt-DNS-Menge sind ein relativ spezifisches Kriterium für maligne Transformation (WAGNER,RICHART,TERNER 1967).

KATAYAMA und JONES 1967 , WAKONING-VAARTAJA 1963 , TJIO und PUCK 1958 haben festgestellt, daß der diploide Chromosomensatz auch in benignen menschlichen Endometriumzellen aus 46 Chromosomen besteht. KATAYAMA und JONES 1967 fanden bei zunehmender Entdifferenzierung des Endometriumkarzinoms zunehmende Aneuploidie. Relativ häufig fandes sie jedoch auch bei Karzinomen des Endometriums normale Chromosomenzahlen vor. KATAYAMA und JONES 1968 sahen in 92% aller Zellen aus normal proliferierendem Endometrium diploide Chromosomensätze, 8% waren hypodiploid, wobei ein zufallsmäßig verteilter Chromosomenverlust festzustellen war. Bei der benignen zystischen Hyperplasie des Endometriums erhielten sie in 87% diploide Chromosomensätze.

RICHART und LUDWIG 1969 haben durch Chromosomenuntersuchungen gezeigt, daß das Endometriumkarzinom Chromosomen aufweist, die gegenüber anderen Karzinomgeweben dem diploiden Zustand näher liegen. Verglichen zum Beispiel mit dem Zervixkarzinom mit seiner oft extremen Aneuploidie, sind beim Endometriumkarzinom weniger chromosomale Abnormalitäten zu erwarten.

STANLEY und KIRKLAND 1968 berichten ebenfalls von dem abweichenden Verhalten des Endometriumkarzinoms. Während die meisten menschlichen epithelialen Tumoren durch große Bandbreiten der Chromosomenzahlen und Chromosomenanomalien gekennzeichnet sind, bewegen sie sich beim Endometriumkarzinom meist in engen Grenzen (35-56, durchschnittlich 49,6 Chromosomen). Pseudodiploide Populationen überwiegen. Insbesondere unterscheiden sich die Verteilungsdiagramme der Chromosomenzahlen nicht wesentlich von denen benigner zystischer Hyperplasien und normalen endometriellen Drüsengewebes. Der einzige auffallende zytogenetische Unterschied zwischen malignem und benignem Endometrium besteht darin, daß die diploide Population des letzteren fast ausschließlich normale weibliche Karyotypen, das Karzinom dagegen pseudodiploide Chromosomensätze zeigt. ISCHIHARA und MOORE 1961 berichten dazu, daß auch die Chromosomenzahl von 46 in einem Tumor nicht zwingend mit einem normalen diploiden Chromosomensatz zu identifizieren ist. GORDECKI, MORTEL, LADDA 1979 berichten über die Kultur eines hochdifferenzierten Endometriumkarzinoms. Sie fanden bei Chromosomenuntersuchungen mit hoher Konstanz einen pseudodiploiden Satz von 46 Chromosomen ("2n") sowie eine diskreten Verdopplungsgipfel ("4n").

Diese Ergebnisse von Chromosomenuntersuchungen könnten Hinweis auf ein fundamental anderes Verhalten des Endometriumkarzinoms, verglichen mit allen übrigen menschlichen epithelialen Neoplasien, sein.

Die Emissionskaryophotometrie als Methode sowie deren Anwendung an menschlichen Geweben unterschiedlicher Provenienz wurde vor allem durch BÖHM und SANDRITTER inauguriert. Grundlegende Aussagen wurden zu den Problemen des diploiden Standards, der Ploidie, der Hypoploidie, der Stammlinie und zu den Charakteristika maligner Veränderungen gemacht (BÖHM und SANDRITTER 1975).

Die Begriffe 2c, 3c, 4c usw. beschreiben Feulgen-DNS-Werte (DNS-Ploidie), die 2, 3, 4 mal so hoch wie der Basiswert 1c liegen. 1c entspricht der Hälfte des Mittelwertes für Granulozyten. 2c übernehmen BÖHM und SANDRITTER 1975 ohne Korrekturen von den Granulozyten. Sie weisen darauf hin, daß diese Werte eher zu niedrig als zu hoch liegen. Auch FISCHER, GOLOB und HOLZNER 1966 haben berichtet, daß sie zu Vergleichs- und Kontrollzwecken bei ihren Chromosomenzählungen und Absorptionsmessungen an Feulgen-gefärbten Ausstrichen Lymphozyten zur Bestimmung des diploiden Standards mitführten. Eine Korrektur dieses Standards nahmen die Autoren nicht vor. Dagegen gehen WAGNER, RICHART, TERNER 1968 von Diploidie aus, wenn die Messwerte 120% $\pm$ 25% der Granulozytenreferenz nicht über- oder unterschritten.

Nach neueren Erfahrungen legt BÖHM (pers. Mitteilung 1981) den diploiden Standard bei 115-120% $\pm$ 25% der diploiden Granulozyten - Eichpopulation fest.

Die vorliegende Arbeit läßt einen Meßwert so lange als diploid zu, als er 120% $\pm$ 25% der diploiden Granulozyten-Eichpopulation nicht unter- oder überschreitet.

Der DNS-Gehalt einer normalen somatischen Zelle mit 46 Chromosomen (2n) ist euploid und diploid. Vor der Mitose wird dieser DNS -Gehalt auf 4c verdoppelt. Der Karyotyp einer solchen Zelle wird dennoch als euploid oder diploid oder 2n bezeichnet (chromosomale Ploidie), obwohl 46 Chromosomenpaare vorliegen (**Abb.6**).

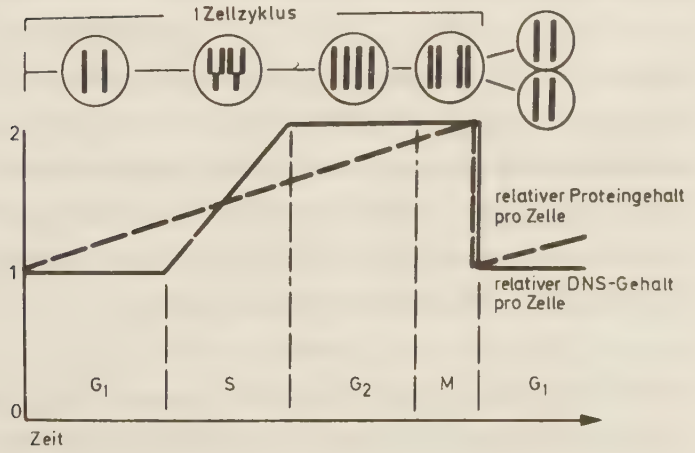


Abb.6

Nach BÖHM und SANDRITTER 1975 korrespondieren DNS - Werte um 4c entweder mit diploiden Zellen in der G2 - Phase oder mit hypertrophierten, tetraploiden Zellen der G1-Phase. Werte zwischen 2c

und 4c stammen von Zellen in der S - Phase (DNS Synthese). Jede Abweichung vom Vielfachen von 2c wird als DNS - Aneuploidie, von 2n als chromosomale Aneuploidie bezeichnet.

Wegen der häufig abnormen Chromosomen besteht kein zwingender Zusammenhang zwischen Chromosomenzahl und DNS - Gehalt bei Malignomen. ISCHIHARA, MOORE, SANDBERG 1961 berichten, daß auch die Chromosomenzahl von 46 in einem Tumor nicht mit einem normalen diploiden Satz zu identifizieren ist. Chromosomenuntersuchungen an Blutzellen bei akuten Leukämien zeigen darüber hinaus, daß in nahezu 50% dieser Fälle keinerlei zytogenetische oder zytophotometrische Abweichungen vom normalen diploiden Status nachzuweisen waren. Die menschlichen akuten Leukämien sind somit ein Beispiel dafür, daß maligne Entartung nicht unbedingt mit Änderungen des DNS - Gehalts und des Karyotyps einhergehen muß. BÖHM und SANDRITTER 1975 widersprechen dem Postulat, daß maligne Transformation stets mit einer quantitativen Änderung des genetischen Materials einhergehen muß. Eine Population mit überwiegend 2c - Werten schließt Malignität nicht aus.

Von DNS - Stammlinie bei einem Tumor wird nur dann gesprochen, wenn der Tumor ein deutliches, mindestens bimodales DNS - Histogramm mit DNS - Hauptgipfel (Stammlinie) und zugehörigem Verdopplungsgipfel aufweist. Der Verdopplungsgipfel wird in der Regel von proliferierenden Zellen in der G2 - Phase verursacht. Es kann aber auch eine tetraploide (4c) Tumorzellpopulation vorliegen, besonders dann, wenn ein zusätzlicher 8c - Wert vorliegt. Zytophotometrisch kann zwischen diesen beiden Möglichkeiten nicht unterschieden werden.

Bei breiter unimodaler Verteilung sollte nicht von DNS - Stammlinie gesprochen werden. Nach SANDRITTER, CARL und RITTER 1966 befinden sich in Tumoren ohne Stammlinie die Mehrzahl der Kerne in der S - Phase des mitotischen Zyklus. Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um schnell wachsende Tumoren handelt.

Zur Hypodiploidie liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. BÖHM und SANDRITTER 1975 sahen bei emissionskaryophotometrischen Messungen an 97 Tumoren keine hypodiploiden Stammlinien. Andere Autoren berichten, daß sie gerade beim Endometrium hypodiploide Chromosomensätze und hypodiploide absorptionskaryophotometrische Ergebnisse erhielten.

Zu den karyophotometrischen Charakteristika bei Veränderung des Zellcharakters von Benignität über Zwischenstufen zu Malignität berichten BÖHM und SANDRITTER 1976 . Die DNS - Histogramme benigner Tumoren, epitheliale und mesenchymale, zeigen übereinstimmend einen 2c - DNS - Gehalt. Dies entspricht einem diploiden Chromosomensatz. Dieser 2c - DNS-Gehalt stimmt (mit einer Abweichung von etwa +15%) mit dem von Leukozyten als Referenz erhaltenen Wert überein. Der schmale 2c - Gipfel der Histogramme entspricht dem monomorphen histologischen und zytologischen Erscheinungsbild dieser gutartigen Geschwülste und Hyperplasien.
Sobald jedoch histologisch eine gewisse Proliferationstendenz in Gestalt von entzündlich aktivierten Zellkernen oder Mitosen beobachtet wird, kommen auch einzelne 4c -Kerne mit einem verdoppelten DNS - Gehalt vor. Sie entsprechen dann Zellkernen in der G2 - Phase des Zellzyklus.

WAGNER, RICHART, TERNER 1968 können am benignen Endometrium in keiner Zyklusphase signifikante Zahlen von aneuploiden Zellkernen nachweisen. Sie berichten über schnell teilende Populationen, wie z.B. Zellen in der Proliferations- und frühen Sekretionsphase, die eine diploide bis tetraploide Verteilung aufweisen. Dazwischenliegende Werte repräsentieren Zustände in der S - Phase des Zellzyklus. Die späte Sekretionsphase ist charakterisiert durch nahe diploide Messwerte. Hypodiploidie wurde nicht angetroffen.

FENCZY, BERTRAND, GELFAUD 1979 wiesen radiographisch vom 8. bis 10. Zyklustag in Drüsenzellen und Oberflächenepithelien des oberen Drittels des Endometriums ein Proliferationsmaximum nach. Bis zum 19. Zyklustag fiel dort die Proliferationsrate auf nahe Null ab. Damit verringert sich die Mitoserate. Es resultieren daraus DNS - Histogramme ohne wesentlichen Anteil tetraploider oder S - Phasen-Messwerte.

WAGNER, RICHART, TERNER 1968 geben als zytophotometrische Charakteristika für die verschiedenen Phasen des endometriellen Zyklus folgendes an:

Proliferationsphase

Werte im diploid - tetraploiden Bereich. In der späten proliferativen Phase Streuung bis in den tetraploiden Bereich.

Sekretionsphase

Ab dem 7. postovulatorischen Tag Rückzug der Verteilungskurve auf einen engen diploiden Bereich.

Atrophisches Endometrium

Diploide Häufigkeitsgipfel mit geringer Streuung in den hypodiploiden Bereich.

WAGNER, RICHART, TERNER 1967 untersuchten Paraffinschnitte von Kurettagematerial absorptionszytophotometrisch und kamen zu folgenden Ergebnissen bei den Hyperplasien und fakultativen Präkursoren des Endometriums:

Glandulär-zystische Hyperplasie

Diploide bis tetraploide Verteilung. Keine Werte über 4c.

Adenomatöse Hyperplasie

8 Fälle:Diploide bis tetraploide Verteilung. Keine Werte über 4c.
2 Fälle:Maligne Histogramme mit Werten bis 8c.

WAKONING-VAARTAJA 1963 berichten über Chromosomenuntersuchungen an malignen gynäkologischen Tumoren. Sie finden beim benignen Endometrium eine außerordentlich niedrige Inzidenz von ca 1,8% polyploiden Chromosomensätzen.
Bei Hyperplasien des Endometriums steigt die Polyploidierate leicht an. Auch bei Malignomen imponiert die Polyploidie-Inzidenz als außerordentlich niedrig.

Daraus ist zu schließen, daß die Schwankungsbreite der Chromosomen zahl beim Endometriumkarzinom vergleichsweise sehr klein ist. Einen Zusammenhang zwischen Chromosomensatz und histologischer Diagnose können die Autoren nicht feststellen.

Messungen an Präkursoren von Karzinomen zeigen, daß charakteristische Unterschiede zwischen dysplastischem und bereits entartetem Gewebe bestehen. So weisen Dysplasien der Zervix noch euploid-polyploide DNS - Verteilungen auf, während das Ca in situ der Zervix bereits Verteilungen liefert, die nicht mehr von denen invasiver Karzinome zu unterscheiden sind. BÖHM und SANDRITTER 1975 fanden hier meist unimodale DNS - Verteilungen mit Gipfel bei 2,5c oder 3c mit Streuung nach rechts und ohne Verdopplungsgipfel. Das bedeutet, daß bezüglich der DNS - Verteilung das sogenannte präkanzeröse Ca in situ eher den fortgeschrittenen invasiven Karzinomen zuzurechnen ist.Das vorliegende emmissionskaryophotometrische Ergebnis der Messungen an Fall 3 stimmt mit diesen Befunden überein.

RICHART und LUDWIG 1968 untersuchten mögliche Präkursoren des Endometriumkarzinoms mittels absorptionszytophotometrischer Messungen. Von insgesamt 16 Fällen wiesen alle 6 glandulär-zystische Hyperplasien und 8 adenomatöse Hyperplasien euploide, diploid-tetraploide Verteilungen auf. Zwei Fälle von adenomatöser Hyperplasie zeigten maligne aneuploide Verteilungsmuster.

Die Annahme, Karzinome entwickelten sich fast nie aus einem unveränderten Epithelaufbau, sondern immer aus einem Epithel, an dem Zellen und Kerne bereits Abweichungen von der Norm erkennen lassen, ist verbreitet . Es wird für möglich gehalten, daß eine formal pathogenetische Entwicklung zum Krebs, wie sie beim Portiokarzinom bekannt ist, im Bereich eines jeden anderen Epithels beobachtet werden kann. Wie bei der Definition der Präkanzerosen der Milchgänge der Brustdrüse nach SACHS kann die zusätzliche zytophotometrische Untersuchung eine wichtige praktische Hilfe bei der Bestimmung der Dignität der präkanzerösen Veränderungen des Endometriums sein.

Maligne Tumoren zeigen in der überwiegenden Zahl der Fälle einen mehr oder weniger stark erhöhten, vom normalen 2c - DNS - Wert abweichenden aneuploiden DNS - Gehalt ihrer Kerne. Diese Regel gilt nicht ohne Ausnahme. Man findet auch bei einigen histologisch und klinisch bösartigen Tumoren 2c - DNS-Verteilungen.

Bei histologisch differenzierten Adenokarzinomen, besonders des Dickdarms und des Endometriums, findet man gewöhnlich ein bimodales DNS -Verteilungsmuster. Meist lässt sich eine Stammlinie bei 2,5c mit Verdopplungsgipfel bei 5c und 10c nachweisen. Die dazwischen liegenden Werte repräsentieren proliferierende und aneuploide Zellen. Diese aneuploid-polyploiden DNS - Histogramme bei differenzierten Tumoren werden als Ausdruck gesteuerter und daher geordneter Proliferation und Wachstums angesehen. Die Proliferationskinetik ähnelt also bei diesen differenzierten Malignomen weitgehend derjenigen normalen Gewebes. Die eigenen Meßergebnisse führten nur in Fall 17 zu diesem Resultat.

Die Stammlinie im Bereich 3c - 4c wies einen deutlichen Verdopplungsgipfel bei 8c auf. Bei den anderen Fällen imponierte das unimodale Verteilungsmuster (1x hypodiploid, Fall 2; 3x Häufigkeitsgipfel bei 3c mit Streuung bis 8c,Fälle 5,7,8; 1x diploider Häufigkeitsgipfel mit hohem Anteil von 3c - Werten, Fall 12).

Der DNS - Gehalt undifferenzierter maligner Tumoren ist gewöhnlich stark erhöht und die DNS - Verteilung in der Tumorzellpopulation weiter gestreut als in differenzierten Malignomen. Die Histogramme sind meist unimodal, wobei wegen der breiten Streuung eine DNS - Stammlinie nicht festgelegt werden kann. Die breite Streuung über mehrere Ploidiestufen wird als Ausdruck großer Heterogenität der Tumorzellpopulation gewertet. Wachstumskontrolle wie bei differenzierten Karzinomen scheint nicht vorzuliegen.

In diesem Sinne sind auch die eigenen Meßergebnisse an den untersuchten unterschiedlich differenzierten und entdifferenzierten Endometriumkarzinomen zu werten. Zwei Fälle (1,16) zeigten bei histologischer Gruppe 2 eine noch erkennbare Proliferationskinetik mit Stammlinie bei 4c und Verdopplungsgipfel bei 8c sowie Streuung bis 16c. Breite Streuung der unimodalen DNS-Verteilungen über alle Ploidiestufen bis 8c wurde in 4 Fällen der histologischen Gruppe 2 gefunden (Fälle 4,6,9,10).

Insgesamt waren die Veränderungen deutlich schwerer als bei differenzierten Malignomen. Teils war eine Proliferationskinetik mit hyperdiploider Stammlinie und entsprechendem Verdopplungsgipfel noch erkennbar.Teils war die Verteilung schon unimodal breit gestreut, wobei selten 16c-Werte erreicht wurden. Im Fall 11, einem histologisch entdifferenzierten Malignom, konnte eine sehr breite unimodale

Verteilung über mehrere Ploidiestufen hinweg mit schlecht erkennbarem Häufigkeitsgipfel als Ausdruck ungeordneter Proliferation festgestellt werden.

Gleich welches Verfahren zur Diagnostik angewandt wird, es stellt sich immer die Frage, ob die Gewebsentnahmemethode repräsentative Proben für die zugrundeliegende Erkrankung liefert. Histologisch können am Endometrium im Einzelfall sämtliche Charakteristika von glandulär-zystischer über benigne und atypische adenomatöse Hyperplasie bis hin zum Karzinom nebeneinander vorliegen (siehe Fall 9). Für die Prognose des Individuums sowie für die Therapieplanung ist jedoch die schwerste aller vorliegenden Veränderungen maßgebend. Karyophotometrisch untersuchten andere Autoren Proben von verschiedenen Lokalisationen (Zentrum und Peripherie) der Primärlokalisation, sowie Fernmetastasen verschiedener Malignome . SANDRITTER, CARL, RITTER 1966 fanden bei emmissionskaryophotometrischen Messungen an Tumorzellen aus verschiedenen Zonen der Primärlokalisation gleiche DNS -Häufigkeitsverteilungen. BÖHM, SANDRITTER 1976 fanden Hinweise darauf, daß über längere Zeit die DNS -Verteilungen an verschiedenen Lokalisationen eines Tumors konstant bleiben und sich in ihrer Form gleichen. Dieselben Autoren berichten 1975 über Messungen an Endometriumzellen aus der Primärlokalisation, aus Randgebieten der Primärlokalisation und aus Fernmetastasen. Sie fanden bei einem Individuum jeweils identische DNS -Verteilungen. Ob diese Konstanz der Verteilungsmuster beschränkt ist auf die entsprechenden Bezirke gleicher histologischer Ausprägung bleibt weiteren Untersuchungen überlassen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, daß in Randbezirken oder der direkten Umgebung einer malignen Veränderung die DNS - Karyophotometrie möglicherweise der Histologie hinsichtlich Sensibilität überlegen ist. Obwohl histologisch post abrasionem am operierten Uterus die vorher im Abrasionsmaterial beschriebenen Atypien nicht mehr nachweisbar waren, bringt die photometrische Untersuchung des verbliebenen endometriellen Gewebes verdächtige Ergebnisse. Dies könnte dafür sprechen, daß die Veränderungen per abrasionem nicht vollständig entfernt worden waren und die Residuen der histologischen Betrachtung entgingen, bzw. kein lichtmikroskopisch erfassbares Korrelat boten.

Entscheidend für die Bedeutung einer diagnostischen Methode ist neben der grundsätzlichen Erkennung maligner Veränderungen die Möglichkeit des Grading, d.h. die Möglichkeit der Einstufung entsprechend dem histologischen Malignitätsgrad und eventuell der klinischen Aggressivität. Hierzu liegen unterschiedliche Berichte vor. KATAYAMA, JONES 1967 gewannen bei Chromosomenuntersuchungen bei adenomatösen Hyperplasien und an Endometriumkarzinomen Hinweise auf eine Korrelation zwischen dem Grad der chromosomalen Aberration und dem histologischen Differenzierungsgrad. BÖHM, SANDRITTER 1975 zögern jedoch, Ergebnisse von DNS - Messungen zum Grading von Tumoren heranzuziehen. Sie halten die Trennschärfe für zu gering, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Präparation und Messung für zu groß. Sie führen lediglich aus, daß DNS -Werte über 4c ein zuverlässigeres Kriterium für Malignität als die Lage der Stammlinie sind. Bei vielen Malignomen, besonders bei denen des Dickdarms und des Endometriums,

findet man die Stammlinie im diploiden Bereich. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen in dieselbe Richtung. Während die Häufigkeitsgipfel bzw. Stammlinien meist im pseudodiploiden oder diploid-tetraploiden Bereich blieben, verbreiterten sich mit zunehmender Entdifferenzierung die DNS-Verteilungen nach rechts hin. Dabei war eine relative Zunahme aneuploider Meßwerte zu verzeichnen.

BÖHM und SANDRITTER korrelierten die Lage der DNS - Gipfel emmisionskaryophotometrisch gewonnener Histogramme mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung. Es zeigte sich für Endometrium, Mamma und Ovar für Patientinnen mit nahe 2c liegendem Gipfel eine bessere Prognose als bei Vorliegen von hohen DNS - Hauptgipfeln.

Aus der Sicht der klinischen Anwendbarkeit ist die Frage wichtig, an welchem Gewebe karyophotometrische Messungen durchgeführt werden können. Bei operativem Vorgehen sind Abstriche von nativem Abrasionsmaterial und von entfernten Uteri möglich. Das zytophotometrisch gewonnene DNS -Histogramm bestätigt die histologische Diagnose retrospektiv und trägt zur Erhöhung der Sensibilität der Diagnostik bei. Der Autor ist der Ansicht, daß eindeutige Histogramme durchaus einen Beitrag zum Grading einer malignen Veränderung leisten können und in histologisch unklaren Fällen wichtige Aussagen zulassen. Für das therapeutische Vorgehen wäre dies von Bedeutung.
Auf der Stufe der kleinen operativen Eingriffe durch Saugbiopsie und durch Jet wash wurden mit der Feulgen - Fluoreszenzkaryophotometrie Erfahrungen gesammelt.

Mit Hilfe der automatischen DNS -Fluoreszenzdurchflußkaryophotometrie maßen SPRENGER, HILGART, VOGT-SCHADEN 1978 Kerne von Endometriumzellen. Diese waren durch Jet wash gewonnen worden. Bei einem Umfang von 130 Fällen ergaben sich 31,6% falsch-negative und 42,2% falsch-positive Ergenisse. Die automatische Messung an diesem Material ist also beim jetzigen Stand der Technik nicht anwendbar.

ANASTASIADIS, v.LÜDINGHAUSEN, RÜHL 1981 kommen nach ihren Erfahrungen mit der zytologischen Untersuchung von 783 Saugbiopsien mit nachfolgender histologischer Kontrolle des Abrasionsmaterials bei 93% Treffsicherheit zu dem Schluß, daß alleine schon das Auftreten zytologisch verdächtiger Endometriumzellen im intrazervikalen Abstrich bei Frauen in der zweiten Zyklushälfte oder in der Postmenopause als pathologisch im Sinne einer Hyperplasie und damit möglichen Präkanzerose anzusehen ist. In solchen Fällen könnte dann eine intrauterine Entnahme mittels Katheter (z.B. Saugbiopsie, Gravelee Jet wash) vertreten werden. Neben der zytologischen Beurteilung könnte einem zusätzlichen zytophotometrischen Kriterium große Bedeutung zukommen. Unter zytologisch/zytophotometrischer Kontrolle könnte im Einzelfall eine abwartende Haltung eher vertreten werden. Zu denken ist dabei an alte Patientinnen und an solche mit internistischer Kontraindikation gegen eine Operation.

Für die praktische Anwendbarkeit einer Methode ist der damit verbundene zeitliche und personelle Aufwand von Bedeutung. Bei der vorliegenden Methode muß von folgenden Erfahrungen ausgegangen werden:

Färbevorgang im eingespielten Labor	5 Stunden
Messung bei gutem Präparat (d.h. einzeln liegende, eindeutig identifizierbare Zellkerne)	1-2 Stunden
Manuelle Auswertung (entfällt bei automatischer Messwerterfassung)	1/2-1 Stunde

Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden effektiven Tagesarbeitszeit sowie der physischen Belastbarkeit eines in der Dunkelkammer arbeitenden Menschen wird eine Tagesleistung von 3 Fällen je Assistentin nicht überschritten werden. Diese Tatsache schließt eine breite routinemäßige Anwendung der Methode aus. Für genau definierte spezielle Fragestellungen jedoch kann sie sicherlich einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Diagnose und des Grading von malignen und prämalignen Veränderungen des Endometriums leisten.

4.3 AUSWERTUNG

Benigne Endometriumzellen

Benigne Endometriumkerne gehören zu einem schnell proliferierenden und großen strukrurellen und funktionellen Veränderungen unterworfenen Gewebsverband. Dies findet Ausdruck in einer relativ breiten Verteilung der DNS-Histogramme (Fälle 14, 18). Je nach Zyklusphase kann ein deutlicher 4c-Anteil sowie Kerne in der S-Phase nachweisbar sein. Ganz wenige polyploidisierte Kerne kommen vor (8c). Es fehlen nennenswerte Werte größer 4c sowie aneuploide Häufigkeiten.

Das Ergebnis von Fall 15 muß gesondert bewertet werden. Obwohl eine eindeutige Identifizierung eventuell verschleppter Zellen des Zervixkarzinoms bei der Markierung des Papanicolaou-gefärbten Ausstrichs für möglich gehalten wurde, ergab sich ein Histogramm mit Hinweisen auf Malignität ohne diploide Anteile. An diesem Einzelfall kann nicht entschieden werden, ob hier die Karyophotometrie ein histologisch nicht nachweisbares Überschreiten der Zervix- Korpusgrenze anzuzeigen in der Lage ist. Wären Zervixzellen mitgemessen worden, so sollte ein diploider Häufigkeitsgipfel für benige Endometriumzellen nachweisbar sein. Dies ist nicht der Fall.

Glandulär-zystische Hyperplasie

Die DNS-Histogramme der beiden glandulär-zystischen Hyperplasien ergeben kein einheitliches Bild. Einerseits findet man bei Fall 13 ein beniges diploides Histogramm ohne Proliferationstendenz. Anders liegt Fall 19. Sowohl der Häufigkeitsgipfel im hypertetraploiden Bereich als auch die breite Verteilung sprechen für ein malignes Histogramm. Histologisch eine leichte, chronische Endometritis, klinisch ein komplikationsloser Verlauf über 2 Jahre. Das Mißergebnis dieses Falles ist als Versager der Methode zu werten. Ursächlich kommen Fixierungsfehler, Unregelmäßigkeiten der Justierung der Fluoreszenzanregung sowie bei der Messung und Meßwertverarbeitung in Frage. Färbefehler sind unwahrscheinlich, da immer mehrere Präparate demselben Färbevorgang gleichzeitig unterworfen worden waren.

Adenomatöse Hyperplasie

Histologisch lagen im Abrasionsmaterial des Falles 20 Atypien im Sinne einer adenomatösen Hyperplasie vor. Messungen an Endometriumkernen des dann entfernten Uterus ergaben ein verdächtiges Histogramm mit erheblichen aneuploiden Anteilen und Streuung bis an die obere Grenze des 4c-Vertrauensbereiches. Nach Literaturangaben erscheint das Histogramm mit der späten Proliferationsphase des Endometriums eben noch vereinbar. Es handelt sich jedoch sicher um ein hochverdächtiges Histogramm. Umgehende Kontrolle des histologischen Befundes wäre erforderlich.

Das Ergebnis bei Ca in situ des Endometriums ist ein verdächtiges Histogramm mit einzelnen Zellen bis 8c sowie wenigen aneuploiden Meßwerten. Nach der Literatur entspricht dieses Bild eher einem invasiven Stadium. Möglicherweise hat Ploidiereduktion stattgefunden .

Hochdifferenziertes Adenokarzinom des Endometriums

(Histologisch Gruppe I)

Als Ausdruck noch koordinierter Proliferation zeigt Fall 17 ein Histogramm mit Stammlinie im hyperdiploiden Bereich mit Verdoppelungsgipfel. Die Meßwerte streuen deutlich bis 8c, wenige bis 16c. Es handelt sich um das typische Bild einer kontrollierten autonomen Proliferation.

Die Fälle 5, 7, 8 und 12 mit unimodaler DNS-Verteilung, breiter Basis über 2 - 3 Ploidiestufen. Häufigkeitsmaximum meist bei 3c.

Auffällig ist Fall 2. Bei der hohen Zahl von 170 gemessenen Kernen ist ein deutlicher Gipfel im wenig hypodiploiden Bereich festzustellen.

In allen Fällen findet sich nur eine geringe Anzahl von Meßwerten im 8c-Bereich. Der maligne Charakter der Histogramme zeigt sich in der breiten Basis sowie den großen Anteilen aneuploider Meßwerte. Die Veränderungen sind deutlich weniger ausgeprägt als bei mehr entdifferenzierten Malignomen.

Unterschiedlich differenziertes (Gruppe II)
und entdifferenziertes (Gruppe III)
Adenokarzinom des Endometriums.

Der DNS-Gehalt unterschiedlich differenzierter oder entdifferenzierter Tumoren ist gewöhnlich stark erhöht, die DNS-Verteilung breit gestreut. Gewöhnlich ist die Verteilung unimodal (Fälle 4, 6, 9, 10) und streut über 2 - 3 Ploidiestufen. 16c wird in nennenswerter Meßwertzahl erreicht. Als Ausdruck noch erhaltener Proliferationskontrolle in Fall 1 und Fall 16 bimodale Verteilung. Die Stammlinie bei 4c bzw. 3c mit Verdoppelungsgipfel.
Bei einem undifferenzierten Malignom (Fall 11) schlecht erkennbarer Häufigkeitsgipfel bei 3c, breite Streuung bis über 8c hinaus, hoher Anteil aneuploider Meßwerte als Ausdruck ungeordneter Proliferation.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Arbeit darauf hin, daß bei Malignomen der Grad der Entdifferenzierung parallel geht mit zunehmender Aneuploidisierung, zunehmender Streuung und abnehmender Strukturierung der zugehörigen DNS-Histogramme. Eindeutige Parameter für ein Grading aus Ergebnissen der DNS-Karyophotometrie lassen sich nicht ermitteln. Dazu sind größere Zahlen notwendig. Die Tendenz jedoch ist unverkennbar. Im Vorfeld der Malignome, bei den fakultativen und obligaten Präkanzerosen, liegt die Bedeutung der Methodik weniger in einer Möglichkeit zur Differenzierung. Wahrscheinlich ist die Methode jedoch insbesondere bei den adenomatösen Hyperplasien sehr sensibel für die Erkennung des Übergangs von der Benignität zur Malignität. Die Histologie muß bei den verschiedenen Probeentnahme-

methoden oft ohne größeren Gewebszusammenhang auskommen. Dies engt die diagnostische Aussagekraft ein. Die DNS-Karyophotometrie ist unabhängig vom Gewebszusammenhang. Für Patientinnen mit eingeschränkter Operationsfähigkeit oder sonstigen Kontraindikationen gegen die operative Gewinnung von aussagekräftigem Zellmaterial kann sie sich sicher in bestimmten Zentren einen Platz in der diagnostischen Palette des Endometriummalignoms sichern. Die Anwendung als Screeningmethode, theoretisch möglich, ist wegen des großen Aufwandes bei dem heutigen Stand der Technik nicht realisierbar.

5. Zusammenfassung

Die zunehmende Häufigkeit des Endometriumkarzinoms sowie die Schwierigkeit einer Frühdiagnose werden diskutiert. Die Feulgen-Einzelzellkaryophotometrie wird als Methode zur Differenzierung von maligner und benigner Veränderung am Endometrium geschildert. Eine komputergestützte automatische Meßwertverarbeitung wird dargestellt. Das ausgewertete Untersuchungsmaterial stammt von Operationspräparaten sowie aus der Korpusfraktion fraktionierter Abrasiones. Benigne Endometriumzellen zeigen DNS-Verteilungen mit diploider Häufung und Streuung bis maximal zu tetraplioden Werten. Die hohe Proliferationsrate des Endometriums führt zu der schon von anderen Autoren beschriebenen relativ breiten DNS-Verteilung auch benigner Endometriumzellen. Eine glandulär-zystische Hyperplasie ergab eine benigne diploide DNS-Verteilung. Ein anderer Fall einer glandulär-zystischen Hyperplasie mußte als echter Versager der Methode gewertet werden. Verdächtig auf Malignität war das Histogramm einer adenomatösen Hyperplasie. Bei Carcinoma in situ des Endometriums deutete die Aneuploidie der Meßwerte Malignität an. Die Differentialdiagnose der fakultativen und obligaten Präkanzerosen des Endometriums wird nicht für möglich gehalten. Ein Übergang in Malignität läßt sich mit hoher Sicherheit nachweisen. Mit zunehmendem Grad der Entdifferenzierung können charakteristische Veränderungen an den entsprechenden DNS-Histogrammen festgestellt werden. Für noch vorhandene Wachstumskontrolle im Sinne einer euploiden Proliferation sprechen multimodale Verteilungen sowie beschränkte Streubreiten der DNS-Werte. Dem Grad der Entdifferenzierung gehen parallel zunehmende Streuung und abnehmende Strukturierung der zugehörigen DNS-Histogramme.

Als Screeningmethode erscheint die DNS-Karyophotometrie wegen des Aufwandes an Material und Personal nicht geeignet. Für bestimmte Fragestellungen bei erschwerter oder eingeschränkter Diagnostik ist die Erkennung von maligner Entartung sowie des Grades der Enttifferenzierung mit hoher Zuverlässigkeit möglich.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Anastasiadis, P., M. v. Lüdinghausen, F. Rühl, A.M. Bowry, : Die Bedeutung der Aspirationszytologie für die Früherkennung des Korpuskarzinoms und seiner Vorstufen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 41 (1981) 136 - 140

Atkin, N.B., M.C.Baker, : Chromosome abnormalities as primary events in human malignant disease: Evidence from marker chromosomes. J.N.Cancer Institute 36, 3 (1966) 539 - 551

Böhm, N.: Einfluß der Fixierung und der Säurekonzentration auf die Feulgen-Hydrolyse bei 28°C. Histochemie 14 (1968) 201 - 211

Böhm,N.,W.Sandritter:DNA in human tumors: A cytophotometric study. Curr.Top.Path.60 (1975) 151-219

Böhm, N., W.Sandritter : Der Zellkern - DNS-Gehalt menschlicher Tumoren. Med. Welt 27 22 (1976) 1073 - 1076

Böhm, N., E.Sprenger : Fluorescence cytophotometrie: A valuable methode for the quantitative deteremination of nuclear Feulgen-DNA. Histochemie 16 (1968) 100 - 118

Böhm, N., E.Sprenger, W.Sandritter : Fluoreszenz-Zytophotometrie: Eine Methode zur raschen Bestimmung des Feulgen-DNS-Gehalts von Zellkernen. Acta histochemica, Suppl. IX (1968) 677 - 681

Burck, H.-Ch.: Feulgen'sche Nuklealreaktion. Histologische Technik (1966) 121 - 122

Fenczy,A.,G.Bertrand,M.M.Gelfaud: Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. Amer.J.Obstet.Gynec.133 (1979) 859

Fischer, P., E.Golob, J.H.Holzner :Chromosomenzahl und DNS-Wert bei malignen Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Zeitschr. f Krebsforsch. 68 (1966) 200 -208

Gordecki,J., R.Mortel, R.L.Ladda, S.P.Ward, L.Geder, F.Rapp: Establishment and characterisation of a new endometrial cancer cell line (SCRC1). Amer.J. Obstet.Gynec. 135 (1979) 671

Held, E.: Kritische Bemerkungen zur neuen Einteilung des Korpuskarzinoms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 4 (1969) 301 -323

Held, E., V.Engeler, M.L.Engeler-Aranbarri, O.Schorno : Carcinoma corporis uteri. S. Karger , Basel 1973 S.1 -129

Husslein, H., E.Schüller : Corpuscarcinom in der Geschlechtsreife. Archiv f. Gynäkologie 182 (1952) 125-148

Ischihara, T., G.E.Moore , A.A.Sandberg :Chromosome constitution of cells in effusions of cancer patient. J. nat. Cancer Inst. 27 (1961) 893

Kaiser, R.: Zur Ätiologie und Prophylaxe des Endometriumkarzinoms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969) 431-440

Kasten, F.H.: Schiff-Type reagents in cytochemistry. Histochemie 1 (1959) 466- 509

Kasten, F.H., V.Burton, P.Glover : Fluorescent Schiff-Type reagents for cytochemical detection of polyaldehyde moieties in sections and smears. Nature 184 (1959) 1797 - 1798

Katayama, K.P., H.W.Jones : Chromosomes of atypical adenomatous hyperplasie and carcinoma of the endometrium. Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 7 (1967) 978 -983

Katayama,K.J., H.W.Jones: The chromosomes of normal and hyperplastic endometrium. Johns Hopkins med.J. 122 (1968) 84

Keller,M.: Atypische Proliferationserscheinungen des Endometriums und ihre Beziehung zum Endometriumkarzinom. Med.Diss.Zürich 1956

Mandel,P., P.Metais, S.Cuny,: Les quantités d' acide desoxypentose-nucleique par leucocyte chez diverses especes de mammiferes. C.R.Acad.Sci Paris 231 (1950) 1172-1174

Richart, R.M., J.R.Ludwig : Alterations in chromosomes and DNA content in gynecologic neoplasms. Amer. J. Obstet. Gynec. 104 (1969) 463 - 471

Sandritter, W., M.Carl, W.Ritter :Cytophotometric measurements of the DNA content of human malignant tumors by means of the Feulgen Reaktion. Acta Cytologica Vol. 10, 1 (1966)26

Sandritter, W., B.L.Lobel , G.Kiefer : Photometric cytodiagnosis of vaginal smears. J.N. Cancer Inst. 32,6 (1964) 1221 -1228

Schindler,A.E., G.Schmidt:Postmenopausenblutung:Eine Studie von mehr als 1000 Fällen. Maturitas 2 (1980) 296-274

Schrage, R., J.Wegerle : Zur Diagnose des Korpuskarzinoms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 114 - 121

Sherman, H.J.: Präkursoren des Endometriumkarzinoms. Abstr. endocrin. X (1979) 22 - 28

Sherman,A.J.; S.Brown: The precursors of endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 135 (1979) 947

Soost, H.-J., S.Bauer : Gynäkologische Zytodiagnostik, Aufl.4. Thieme, Stuttgart 1980

Sprenger, E., L.Volk , W.E.Michaelis : Die Aussagekraft der Zellkern-DNS-Bestimmung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Beitr. Path. 153 (1974) 370 - 378

Sprenger, E., M.Hilgarth , M.Vogt-Schaden : The diagnosis of endometrial carcinoma by means of Jet Wash and DNA-Flow-Through cytophotometry. Path. Res. Pract. 162 (1978) 263 - 268

Stanley, M.A., J.A.Kirkland : Cytogenetic studies of endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 102 (1968) 1070 - 1079

Tjio,J.H., T.T.Puck: Genetics of somatic mammalian cells: II. Chromosomal constitution of cells in tissue culture. J. exper.Med. 108 (1958) 259

Vendreley,R., C.Vendreley: La teneur du noyau cellulaire en acide desoxyribonucleique a travers les organes, les individus et les especes animales. Experientia (Basel) 5 (1949) 327-329

Wagner, D., R.M.Richart, J.Y.Terner : Deoxyribonucleic acid content of presumed precursors of endometrial carcinoma. Cancer 20 (1967) 2067 - 2077

Wagner, D., R.M.Richart, J.Y.Terner : DNA content of human endometrial gland cells during the menstrual cycle. Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 1 (1968) 90 - 97

Wagner, D., E.Sprenger, D.Merkle : Cytophotometric studies in suspicious cervical smears. Acta Cytologica 20, 4 (1976) 366-371

Wakoning-Vaartaja,R.: Chromosomes in gynaecological malignant tumours. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynec. 3 (1963) 170

Weiss, D., M.Hölzl , H.Orgas , R.Häffele , J.Gade, : Impuls-Zytophotometrie in der Krebsvorsorge. Fortschr. Med. 94, 16 (1976) 968 - 970

Ich danke Herrn Prof.Dr.P.A. König für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfsbereite und geduldige Betreuung. Den Med.techn. Assistentinnen Frau G.Usenko und Frau H.Böhner danke ich für die Hilfe bei der Herstellung meiner Untersuchungspräparate.
Herrn Prof.Dr. W.Graumann, Anatomisches Institut der Universität Tübingen und Herrn Guckes danke ich für die Überlassung der Meßgeräte des Institutes.
Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg bin ich Herrn Prof.Dr. M.Hilgart und der Med.techn. Assistentin Frau A.Roß zu Dank verpflichtet.
Herrn Prof.Dr.N. Böhm und besonders Frau E.Kaiser danke ich für die stets freundliche Betreuung und Überlassung der messtechnischen Einrichtungen des Pathologischen Institutes der Universität Freibung unter Prof.Dr. W.Sandritter.
Die Ausarbeitung des Komputerprogramms sowie die Benutzung der EDV des Institutes für Medizinische Dokumentation der Universität Tübingen wäre ohne die Hilfe von Frau Pietsch nicht möglich gewesen.
Nicht zuletzt hatte Herr Ing. Ch.Roth Anteil an der Anfertigung meiner Abbildungen.

Lebenslauf

Am 27.4.1955 wurde ich, Peter Erich Hermann, als Sohn des Dr.med. Erich Hermann und der Hausfrau Zita Hermann in Heidenheim geboren. Nach vier Jahren Grundschule in Hirschau/Tübingen besuchte ich bis zur Erteilung der allgemeinen Hochschulreife am 29.5.1974 acht Jahre die Gymnasien Tübingen und Fellbach.

Zum Wintersemester 1974 belegte ich den Studiengang Chemie/Diplom zunächst an der Universität Konstanz, wechselte dann an die Universität Mainz. Zum Studium der Humanmedizin war ich an den Universitäten Ferrara/Italien, Marburg und Tübingen immatrikuliert und konnte am 15.4.1981 mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung abschließen. Die Ausbildung während des praktischen Jahres erfolgte am Paracelsus-Krankenhaus Ruit.

Seit dem 1.5.1981 arbeite ich als Wissenschaftlicher Angestellter an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.